



Analyse des trajectoires de consommation d'alcool chez les patients inclus dans l'essai Bacloville

Stéphanie Sidorkiewicz

► To cite this version:

Stéphanie Sidorkiewicz. Analyse des trajectoires de consommation d'alcool chez les patients inclus dans l'essai Bacloville. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01130049

HAL Id: dumas-01130049

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01130049>

Submitted on 11 Mar 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives| 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2014

N° 178

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Analyse des trajectoires de consommation d'alcool chez les patients
inclus dans l'essai Bacloville

Présentée et soutenue publiquement
le jeudi 23 octobre 2014

Par

Sidorkiewicz, Stéphanie
Née le 23 juin 1984 à Saint-Cloud

Dirigée par M. Le Docteur Rigal, Laurent

Jury :

M. Le Professeur Jaury, Philippe Président

M. Le Professeur Granger, Bernard

M. Le Docteur Clément, Paul



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES (PARIS 5)
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2014

N° ____/

THÈSE
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
Spécialité : Médecine Générale

Présentée et soutenue publiquement
le jeudi 23 octobre 2014
par

Mle Stéphanie SIDORKIEWICZ
Née le 23/06/1984 à SAINT- CLOUD (92)

**ANALYSE DES TRAJECTOIRES DE CONSOMMATION D'ALCOOL CHEZ
LES PATIENTS INCLUS DANS L'ESSAI BACLOVILLE**

Thèse dirigée par Monsieur le Docteur Laurent RIGAL

Jury

Président : Monsieur le Professeur Philippe JAURY

Monsieur le Professeur Bernard GRANGER

Monsieur le Docteur Laurent RIGAL

Monsieur le Docteur Paul CLEMENT

Enivrez-vous

« Il faut être toujours ivre, tout est là ; c'est l'unique question. Pour ne pas sentir l'horrible fardeau du temps qui brise vos épaules et vous penche vers la terre, il faut vous enivrer sans trêve.

Mais de quoi? De vin, de poésie, ou de vertu à votre guise, mais enivrez-vous! [...] »

Charles Baudelaire, Les petits poèmes en prose

Remerciements

Merci au Professeur Philippe Jaury de me faire l'honneur de présider cette thèse. Je vous remercie de m'avoir donné l'occasion de participer à l'aventure Bacloville, depuis quatre ans maintenant. L'expérience fut passionnante et je suis ravie de pouvoir poursuivre l'aventure.

Merci au Professeur Bernard Granger d'avoir accepté de faire partie de mon Jury de Thèse. J'en suis très honorée.

Merci au Docteur Laurent Rigal d'avoir dirigé ce travail. Merci de m'avoir accompagnée et guidée pendant l'internat, et surtout merci pour ton énorme travail de relecture. J'espère que la collaboration se poursuivra pour la suite de Bacloville, et de façon plus sereine.

Merci au Docteur Paul Clément d'avoir accepté de faire partie de mon Jury de Thèse. Merci d'avoir accompagné mes premiers pas en médecine générale. Merci pour la liberté que tu laisses aux internes dans ton cabinet et la confiance que tu nous accordes, merci pour ton écoute et tes conseils tout au long de ces trois années, toujours pertinents et justes.

Merci à toute l'équipe de Bacloville, pour votre efficacité et votre disponibilité.

Merci au Docteur Annie Catu d'avoir contribué à ma formation et notamment de m'avoir tant appris sur le plan de la relation thérapeutique. Je vous remercie pour le temps passé à « débriefier » toutes ces consultations (parfois à des heures tardives) et pour tout ce que vous avez su me transmettre. Ma route continue encore un peu dans votre cabinet et je vous en remercie.

Merci à tous les médecins qui m'ont donné envie d'exercer ce métier, et qui ont contribué à ma formation. J'en oublie sûrement, mais je voudrais particulièrement remercier: Docteur Jean-Luc Vourc'h, Docteur Christos Christidis, Docteur Jean-François Alexandra, Docteur Christian Miodovski, Docteur Laurent Wormser, l'équipe de Robert Ballanger, l'équipe du département de médecine générale de Paris Descartes, Docteur Christine Laffont, Docteur Isabelle Dupie, Docteur Xavier Pothet...

Merci à mes co-externes, co-internes, amis (bientôt) médecins, et amis non médecins qui m'ont tant apporté tout au long de mon parcours.

Merci à Claire : pour ces dix années, et pour tout le reste. Merci pour ton soutien pendant l'écriture de ma thèse : à ton tour maintenant !

Merci à mes parents, à mon frère, à Cathia et à toute ma famille : je vous dois tant.

Merci à François...

TABLE DES MATIERES

Liste des Figures	7
Liste des Tableaux.....	7
Liste des Abréviations	8
Résumé.....	9
Abstract.....	10
Préambule.....	11
1. Introduction	12
1.1. Consommation d'alcool et alcoolisme : définitions et généralités.....	12
1.1.1. Historique.....	12
1.1.2. Classification de la consommation d'alcool en fonction du risque	13
1.1.3. Typologies d'alcoolisme	14
1.1.4. L'alcool en France.....	15
(i) Données épidémiologiques.....	15
(ii) De nouveaux modes de consommation chez les jeunes	17
1.2. « Craving » et baclofène	17
1.2.1. La notion de « craving »	17
1.2.2. L'arrivée du baclofène dans la prise en charge de l'alcoolisme.....	18
1.2.3. L'étude Bacloville.....	19
1.3. Description des trajectoires de consommation	19
1.3.1. L'âge du premier verre : les données de la littérature	19
1.3.2. Trajectoires de consommation.....	20
2. Objectifs	22
2.1. Objectif primaire.....	22
2.2. Objectifs secondaires.....	22
3. Matériel et méthodes	23
3.1. L'essai Bacloville	23
3.2. Participants : critères d'inclusion	23
3.3. Recrutement des patients	24
3.4. Questionnaire de l'étude	24
3.4.1. Modalité de recueil des questionnaires	24
3.4.2. Données recueillies.....	24
(i) Echelle OCDS (Obsessive Compulsive Drinking Scale)	24
(ii) Echelle SF-36 (The Short Form-36 Health Survey)	24
(iii) Echelle HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale).....	25
(iv) Questionnaire EpiBaclo	25
3.4.3. Définition des variables d'intérêt	27
3.5. Analyse statistique	29
3.5.1. Description des patients et des trajectoires	29
3.5.2. Etude des facteurs associés aux variables d'intérêt	30
4. Résultats	31
4.1. Caractéristiques des patients	31
4.2. Description des parcours des patients inclus dans Bacloville	33
4.2.1. Antécédents	33
4.2.2. Trajectoires de consommation	33
4.2.3. Prise en charge médicale antérieure.....	33

4.2.4. Situation professionnelle	33
4.2.5. Consommation d'autres substances.....	35
4.2.6. Illustration des trajectoires de consommation	35
4. 3. Etude de l'âge du premier contact avec l'alcool	37
4.3.1. Etude de l'âge du premier contact en fonction de facteurs identifiés dans la littérature comme pouvant être des facteurs prédictifs de consommation plus précoce	37
(i) Analyse bivariée	37
(ii) Analyse mutivariée	38
4.3.2. Age du premier contact avec l'alcool et craving.....	39
(i) Analyse bivariée	39
(ii) Analyse multivariée	39
4.3.3. Age de premier contact avec l'alcool et trajectoires de consommation	40
4.3.4. Conclusion de l'étude de l'âge du premier contact avec l'alcool	43
4.4. Etude du délai de la perte de contrôle de consommation	43
(i) Analyse bivariée	43
(iii) Analyse multivariée	44
4. 5. Etude du délai de prise de conscience d'avoir un problème avec l'alcool.....	45
4.5.1. Analyse bivariée.....	45
4.5.2. Analyse multivariée.....	46
4.5.3. Illustration des résultats	47
5. Discussion	48
5.1. Synthèse des résultats	48
5.2. Limites de l'étude	49
5.2.1 Caractère rétrospectif de l'étude	49
5.2.2. Echantillon de patients	49
5.2.3. Description des parcours des patients.....	50
5.3. Intérêt de l'étude	50
5.4. Discussion des résultats	51
5.4.1. Age du premier contact avec l'alcool	51
(i) Les chiffres bruts.....	51
(ii) Conséquences d'un premier contact précoce avec l'alcool	51
(iii) Premier contact avec l'alcool, début de consommation régulière, et génération.....	52
(iv) Perspectives : repérage et prévention	52
5.4.2. Délai de la perte de contrôle de la consommation	53
5.4.3. Délai de prise de conscience d'avoir un problème avec l'alcool	54
5.5. Analyse des trajectoires : perspectives.....	55
6. Conclusion	57
Bibliographie	58
APPENDICE 1	63
APPENDICE 2.....	64
APPENDICE 3.....	66
APPENDICE 4.....	67
APPENDICE 5	76
APPENDICE 6	77
APPENDICE 7	78
APPENDICE 8.....	79

Liste des Figures

Figure 1. Pyramide du risque d'alcool de Skinner	14
Figure 2. Consommation d'alcool en France	16
Figure 3. Séquence représentant le parcours d'un patient	26
Figure 4. Définition du délai D1 (délai de perte de contrôle de la consommation d'alcool)	28
Figure 5. Définition du délai D2 (délai de prise de conscience)	28
Figure 6. Diagramme de flux	31
Figure 7A. Chronogramme (« state distribution plot » en anglais)	35
Figure 7B. Représentation des temps moyens passés dans chaque « état »	36
Figure 8A. Trajectoires globales en fonction de l'âge du premier contact avec l'alcool	41
Figure 8B. Trajectoires individuelles en fonction de l'âge du premier contact avec l'alcool	41
Figure 8C. Représentation individuelle des trajectoires	42
Figure 9. Trajectoires individuelles des patients selon le délai de prise de conscience	47

Liste des Tableaux

Tableau 1. Caractéristiques des patients (n=298)	32
Tableau 2. Description des parcours des patients (n=298)	34
Tableau 3A. Age du premier contact avec l'alcool: analyse bivariée	37
Tableau 3B. Age du premier contact avec l'alcool: analyse multivariée	38
Tableau 4A. Délai de perte de contrôle D1: analyse bivariée	44
Tableau 4B. Délai de perte de contrôle D1: analyse multivariée	45
Tableau 5A. Délai de prise de conscience D2: analyse bivariée	46
Tableau 5B. Délai de prise de conscience D2: analyse multivariée	46

Liste des Abréviations

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ALD	Affection Longue Durée
CMU	Couverture Maladie Universelle
CSAPA	Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
DSM IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4 ^{ème} édition
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5 ^{ème} édition
ET	Ecart-Type
GABA	Acide γ amino-butyrique
IC	Intervalle de Confiance
J0	« Jour 0 » : inclusion du patient dans l'essai
OCDS	Obsessive Compulsive Drinking Scale
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	<i>Odds Ratio</i>
PACS	Pacte Civil de Solidarité
SFA	Société Française d'Alcoologie

Résumé

Contexte. En France, 45000 décès seraient attribuables à l'alcool chaque année. Un autre phénomène vient alourdir ce constat : l'alcoolisation des jeunes chez qui l'on observe de nouveaux modes de consommation (« *binge drinking* »), dont les conséquences à long terme sont encore mal connues. A ce jour, aucun traitement n'a pu enrayer ces chiffres. C'est dans ce contexte que l'essai pragmatique Bacloville a été lancé pour évaluer l'efficacité du baclofène dans le traitement de l'alcoolisme.

Objectif. L'objectif de ce travail est de décrire et d'analyser les trajectoires de consommation des patients inclus dans l'essai Bacloville, en étudiant plus particulièrement l'âge de premier contact avec l'alcool, les facteurs qui lui sont associés et les conséquences sur les trajectoires des patients. Un objectif secondaire est d'étudier les délais de perte de contrôle et de prise de conscience d'avoir un problème avec l'alcool chez ces patients.

Méthodes. Analyse de données rétrospectives, obtenues par un questionnaire remis au patient à la visite d'inclusion de l'essai Bacloville. Réalisation d'analyses bivariées puis multivariées pour les variables étudiées.

Résultats. 298 questionnaires (92,8%) ont été récupérés et analysés. L'âge médian des patients était de 47,2 ans (IQR 41-55) et 203 (68,8%) étaient des hommes. L'âge médian du premier contact avec l'alcool était de 16 ans (IQR 14-18) ; une initiation précoce (avant 15 ans) était associée de façon statistiquement significative à l'exposition à des problèmes d'alcool dans la famille (OR 1,85, IC₉₅[1,02-1,43]), à des traumatismes dans l'enfance ou l'adolescence (OR =1,82, IC₉₅[1,01-3,31]), ainsi qu'à l'année de naissance([1968-1973] : OR 2,4 IC₉₅[1.07-5.62]), ≥1974 : OR=4,6 IC₉₅[2,01-10.8]). Les patients expérimentant l'alcool plus tôt (avant 15 ans) expérimentaient également plus tôt une première ivresse (p<0,001), une prise régulière (p<0,001), une perte de contrôle (p<0,001), et une prise de conscience (p<0,001). En revanche, un âge précoce n'était pas associé à des délais de perte de contrôle ou de prise de conscience plus importants (p>0,05). Le délai de prise de conscience était associé de façon significative à l'exposition à des antécédents familiaux (OR 0,38, IC₉₅[0,19-0,76]), à un âge de consommation régulière avant 25 ans (OR 3,07, IC₉₅[1,58-6,19]), ainsi qu'à une consommation sur le lieu de travail (OR 0,45, IC₉₅[0,9-1,18]).

Conclusion. Ce travail a permis de décrire les trajectoires de consommation des patients inclus dans l'essai Bacloville. Des études prospectives sont nécessaires pour affirmer le caractère causal des associations retrouvées mais ce travail exploratoire ouvre des perspectives notamment pour la recherche future de typologies de répondeurs au baclofène.

Abstract

Background. In France, 45,000 deaths are attributable to alcohol each year and 10% of the population is affected by a drinking problem. Another phenomenon is burdening this observation: new consumption patterns among young people are observed as "binge drinking"; the long-term consequences are still unclear. To date, no treatment could solve this problem, so that there is a need of a new therapy. In this context, the pragmatic trial « Bacloville » was started to assess efficacy of baclofen in the treatment of alcoholism.

Objectives. The aim of this study is to describe and analyze drinking trajectories of patients included in the trial Bacloville, studying in particular age of onset with alcohol, factors associated with it and resulted trajectories of patients. A secondary objective is to study the delay of loss of control and awareness of having a drinking problem in these patients.

Methods. Retrospective analysis of data obtained by a questionnaire given to the patient at the first inclusion visit. Using bivariate and multiple regressions for response variables.

Results. 298 questionnaires (92.8%) were analyzed. The median age of patients was 47.2 years (IQR 41-55) and 203 (68.8%) were male. The median age of onset in the study was 16 years (IQR 14-18); an early age of onset (before 15 years) was statistically significantly associated with exposure to alcohol problems in the family (OR 1.85, CI 95 [1.02-1.43]), trauma in childhood or adolescence (OR = 1.82, CI95 [1.01-3.31]), and year of birth ([1959-1967]: OR 2.4 CI 95 [1.07-5.62]), ≥ 1974 : OR = 4.6, CI95 [2.01-10.8]). Patients experiencing alcohol earlier (before age 15) also experimented earlier first intoxication ($p < 0.001$), regular drinking ($p < 0.001$), loss of control ($p < 0.001$), and awareness ($p < 0.001$). However, an early age of onset was not associated with higher delay loss of control or awareness ($p > 0.05$). The delay of awareness was significantly associated with exposure to family history (OR 0.38, CI 95 [0.19-0.76]), with age of regular drinking before 25 (OR 3.07, CI 95 [1.58-6.19]), and drinking in the workplace (OR 0.45, CI 95 [0.9-1.18]).

Conclusion. This work allowed us to describe drinking trajectories of patients included in the trial Bacloville. Prospective studies are needed to assess the causality of the findings but this exploratory work opens perspectives for future research about typologies of responders to baclofen.

Préambule

Le travail présenté dans ce manuscrit s'inscrit dans la continuité de ma participation à l'étude Bacloville, notamment à son comité de pilotage dont je fais partie depuis septembre 2011. Cette étude s'intitule « Traitement de l'alcoolisme : essai thérapeutique pragmatique randomisé en double insu pendant un an en milieu ambulatoire du baclofène versus placebo ». L'étude comportait un volet épidémiologique (questionnaire « EpiBaclo » sur lequel nous reviendrons dans les méthodes) dont sont issues les données de ce travail.

Dans une première partie, nous reviendrons sur quelques définitions et sur les enjeux du problème de l'alcool en France et de sa prise en charge. Nous introduirons également la notion de l'étude des trajectoires de consommation d'alcool dans la littérature.

Nous présenterons ensuite la méthodologie choisie pour décrire et analyser ces trajectoires chez les patients inclus dans l'essai Bacloville puis les résultats obtenus.

Une dernière partie sera consacrée à la discussion des résultats et aux perspectives suggérées par ce travail.

1. Introduction

1.1. Consommation d'alcool et alcoolisme : définitions et généralités

1.1.1. Historique

La consommation de boissons alcoolisées, bien ancrée dans la culture française (« *Jamais homme noble ne hait le bon vin* » écrivit Rabelais), constitue aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique.

A la fin du XIX^{ème} siècle, un médecin suédois (Magnus Huss) définit l'« alcoolisme ». Il fait ainsi rentrer les individus ayant le vice de l'« ivrognerie » (terme jusqu'alors utilisé pour désigner les individus ayant un problème avec l'alcool) dans le champ des malades.

Pour mieux appréhender la consommation d'alcool des patients, de nombreux auteurs ou autorités ont tenté d'établir des définitions et classifications. L'alcoologie comme de nombreux autres domaines souffre de l'hétérogénéité de ces définitions. En 1945, Jellinek (1) proposait de définir un individu alcoolique comme « *tout individu dont la consommation de boissons alcooliques peut nuire à lui-même ou à la société, ou aux deux* ». Pierre Fouquet, psychiatre français et fondateur de la Société Française d'Alcoologie (SFA), proposait dans les années cinquante une définition de l'alcoolisme en ces termes : « *Est alcoolique tout individu qui a perdu la liberté de s'abstenir de consommer de l'alcool* ». Sa classification des alcoolismes fut longtemps une référence : les buveurs étaient classés en trois catégories en fonction du type de boissons, de l'âge de début et de la durée de l'intoxication, de la tolérance, des antécédents psychiques personnels et familiaux.

En 1976, un psychiatre alcoologue britannique (2) introduit le concept de « syndrome de dépendance vis-à-vis de l'alcool » à l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Depuis, les composantes du développement de la maladie alcoolique ont été largement étudiées dans la littérature (3), mettant en évidence un processus complexe multifactoriel (prédispositions génétiques (4, 5), caractéristiques individuelles (6), facteurs psychologiques, facteurs socio-économiques (7), facteurs environnementaux)).

1.1.2. Classification de la consommation d'alcool en fonction du risque

Les définitions proposées par la SFA (8) sont les plus utilisées et s'attachent à définir un continuum dans la consommation d'alcool allant du non usage à l'usage avec dépendance :

Le « non usage » (ou abstinence): absence de consommation d'alcool qu'il soit primaire (non usage initial, choix durable ou définitif) ou secondaire, survenant après une période de mésusage (on parle alors d' « abstinence »)

L' « usage » : également appelé « *usage simple* » ou « *usage sans risque* » : il peut être sans risque s'il reste modéré. Il s'agit des patients n'ayant pas atteint le seuil épidémiologique défini par l'OMS (9) en fonction de nombreuses études épidémiologiques (espérance de vie, conséquences morbides). Ce seuil correspond à 21 verres par semaine pour l'homme et 14 verres par semaine pour la femme, et sans dépasser 4 verres par occasion.

L' « usage à risque » (« consommateur à risque ») : cette catégorie concerne les consommations au delà du seuil épidémiologique susceptibles d'entraîner à plus ou moins long terme des dommages. Il faut y ajouter les risques immédiats pouvant être liés à des situations critiques (la conduite d'un véhicule, d'une machine dangereuse, l'occupation d'un poste de sécurité ou qui requiert une attention et une vigilance particulières...) ou à des risques individuels (absorption rapide et/ou associée à d'autres produits, la prise d'un traitement médicamenteux, dans des situations physiologiques particulières comme la grossesse, les états de fatigue...)

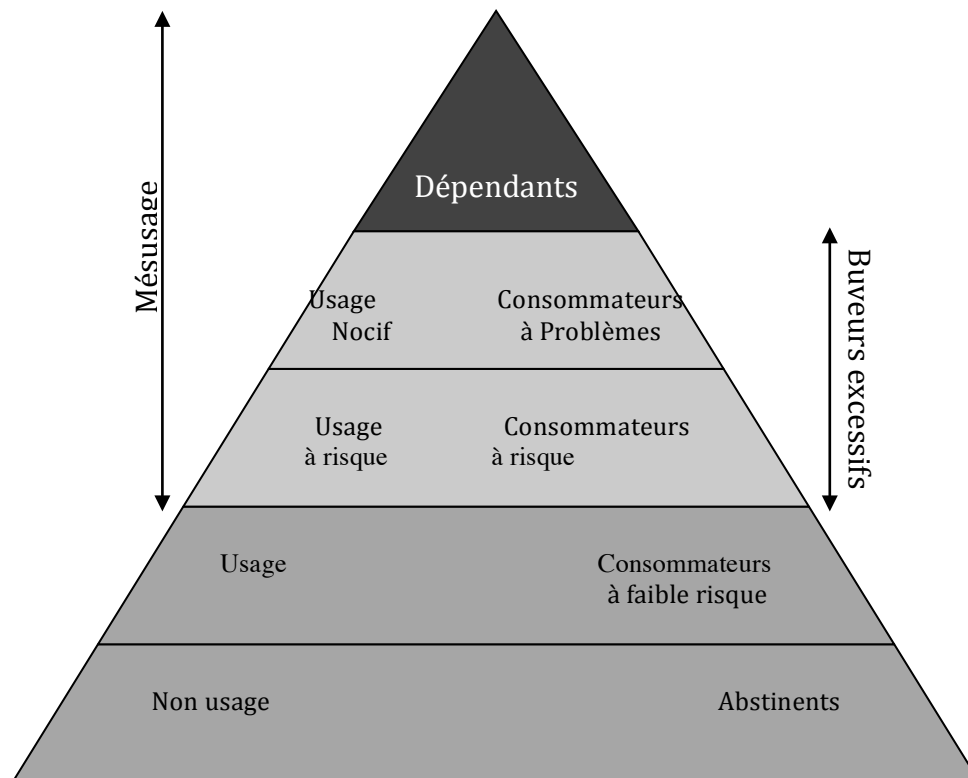
L' « usage nocif » : il se caractérise par la concrétisation des dommages, qu'ils soient physiques, psychiques, relationnels, judiciaire, sociaux, liés à la répétition des consommation à risques et par l'absence des critères de l'alcoolodépendance.

L' « usage avec dépendance » (patients « alcoolodépendants physiques et/ou psychiques ») : il concerne toutes les conduites d'alcoolisation, caractérisé par une perte de la maîtrise de sa consommation par le sujet. Il s'accompagne en général d'une tolérance à l'alcool et de signes de sevrage.

Les catégories « *usage à risques* », « *usage nocif* » et « *usage avec dépendance* » constituent ce qu'on peut appeler « *les mésusages d'alcool* ».

La pyramide de Skinner (10) a été initialement créée en 1981 par Skinner, et depuis modifiée à plusieurs reprises par John Saunders, Philippe Michaud, et Philippe Batel. Elle permet une illustration des différents types de consommateurs [FIGURE 1]

Figure 1. Pyramide du risque d'alcool de Skinner (modifiée par des Dr Saunders, Michaud et Batel)



Dans le DSM-5 paru en mai 2013 (11, 12) le terme « *Alcohol-use disorder* » remplace les termes d'« abus » (« *abuse* ») et de « dépendance » (« *dependence* ») présents dans l'édition précédente. On passe ainsi d'un modèle catégoriel à un continuum des degrés de sévérité.

1.1.3. Typologies d'alcoolisme

De nombreuses études ont également tenté d'identifier des typologies d'alcoolisme ou

d'alcool-dépendance. La volonté de ces travaux est d'identifier des sous-groupes et d'apporter des réponses thérapeutiques adaptées et spécifiques.

Ces typologies sont dépendantes de la perspective ou du référentiel adoptés : diagnostic, niveau de risque, causes/déterminants... etc.

Citons certains modèles de typologie multidimensionnelle:

- le modèle de Babor (13) qui distingue deux types d'alcoolisme : 1) Type A : début tardif et évolution lente. On remarque peu de facteurs de risques dans l'enfance, peu de psychopathologie associée. Le pronostic est meilleur avec peu de complications. 2) Type B : début précoce et dépendance sévère. Les facteurs de risque dans l'enfance sont nombreux. On note une grande fréquence des toxicomanies associées à des comorbidités psychopathologiques.

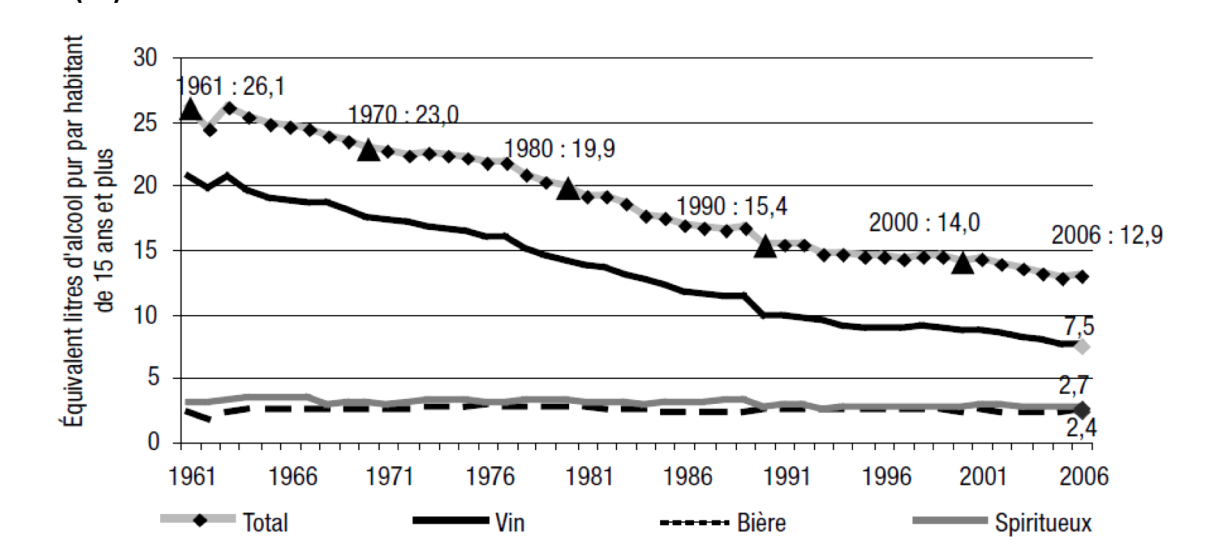
- la typologie de Lesch (14) : elle relie l'étiologie et le développement de l'alcoolisme à des anomalies spécifiques de neurotransmetteurs tout en formulant des hypothèses thérapeutiques adaptées à chaque sous type.

1.1.4. L'alcool en France

(i) Données épidémiologiques

La consommation de boissons alcoolisées constitue un enjeu majeur de santé publique par les risques encourus. Ces risques concernent le consommateur et son environnement à court terme lors d'un usage ponctuel en quantités importantes, mais également à long terme lors d'un usage régulier. Les données récentes disponibles (15) issues de diverses enquêtes (16, 17) mettent en évidence un net recul des ventes des boissons alcoolisées depuis le début des années 1960 **[Figure 2]** ; en 2012, les Français de 15 ans et plus consommaient 11,8 litres par an et par habitant (l'équivalent de 3 verres standard d'alcool par français par jour).

**Figure 2. Consommation d'alcool en France (en litre d'alcool pur par habitant âgé de plus de 15ans)
(18)**



Le bulletin épidémiologique paru en mai 2013 (19) rappelait cependant que l'alcool était « toujours un facteur de risque majeur pour la santé en France » qui concernerait environ 6 millions de buveurs excessifs et 2 millions d'alcoolodépendants avec des conséquences dramatiques. L'impact d'une consommation d'alcool sur la mortalité est difficile à appréhender car il peut intervenir directement sur la mortalité ou indirectement en tant que facteur aggravant de nombreuses pathologies. L'alcool peut être responsable de manifestations morbides aiguës (troubles du comportement et mise en danger, accidents) ou chroniques (citons la cirrhose, le cancer des voies aérodigestives supérieures, les atteintes neurologiques). De plus, l'alcool n'est pas préjudiciable seulement pour le consommateur mais aussi pour son entourage (20) : enfant à naître, victimes de violence et d'accidents de la route imputables à l'alcool... Environ 45 000 décès lui sont attribués directement chaque année et près de 10 % des Français auraient un problème avec l'alcool allant d'une consommation excessive à la dépendance.

Les conséquences en termes de dépenses de santé sont également importantes : l'alcool coûterait à l'Union Européenne chaque année environ 124 milliards d'euros (21).

(ii) De nouveaux modes de consommation chez les jeunes

Ces dernières années ont vu émerger de nouveaux modes de consommation comme le « *binge drinking* » (dont la traduction française « beuverie express » a fait l'objet d'une parution du Journal Officiel en 2013 avec la définition suivante : "*absorption massive d'alcool, généralement en groupe, visant à provoquer l'ivresse en un minimum de temps*"). Ainsi, si la consommation régulière des 15-30 ans reste rare (2,5 % contre 27 % chez les 61-75 ans), la consommation ponctuelle importante augmente : en 2011, l'alcoolisation ponctuelle importante concernait plus de la moitié des jeunes (22) : 53,2% rapportaient avoir bu au moins cinq verres en une même occasion au cours du mois écoulé contre 48,7% en 2008 et 45,8% en 2005.

1.2. « Craving » et baclofène

1.2.1. La notion de « craving »

Terme anglais (« désir ardent », « appétit insatiable » « appétence ») dont il n'existe pas de traduction parfaite, le « *craving* » pourrait se définir comme une impulsion vécue à un instant donné, une sensation de forte intensité, et dans le domaine de l'addiction véhiculant une envie de consommation d'un produit psychoactif et sa recherche compulsive. Il serait notamment fortement associé au risque de rechute (23, 24).

La difficulté à définir le craving rend compte de sa complexité et de son caractère multidimensionnel (25). Le concept de craving a fait l'objet de nombreux débats : l'OMS en 1954 (26) soulignait qu'il était connoté dans le langage courant et pouvait être source de confusion, d'autres auteurs ont souligné la possibilité d'interprétations différentes entre patients et soignants (27), et différents modèles explicatifs ont été proposés (28, 29).

De nombreuses études ont également tenté de mettre en évidence les facteurs qui influenceraient le craving. La littérature suggère différentes variables : certaines caractéristiques individuelles (genre (30, 31), impulsivité (32), sentiment d'efficacité personnelle (33), symptomatologie dépressive (34)), les variables liées à la consommation de substances (une étude suggère par exemple que la consommation de tabac augmenterait le craving (35)), et enfin des facteurs liés à l'environnement (conflits, pression sociale (36)).

Malgré les nombreux débats qu'elle a suscités dans la littérature (37), la notion de « *craving* » fait son entrée dans le DSM-5 (12) comme un des 11 critères de l'item « *substance-use disorder* ». Le craving semble être reconnu comme un substrat motivationnel majeur de l'usage compulsif de substances, et en conséquence une cible privilégiée des traitements de l'addiction (37).

1.2.2. L'arrivée du baclofène dans la prise en charge de l'alcoolisme

Le traitement de l'alcoolisme est « un parcours du combattant » (38) s'accompagnant souvent de rechutes ; la prise en charge est pluri disciplinaire, impliquant divers soignants mais aussi l'entourage du patient. Et à ce jour, les médicaments pour faciliter le sevrage sont peu nombreux et d'une efficacité modeste : après traitement, seulement un tiers des patients restent abstinents à un an et 10 à 20 % au bout de 4 ans.

Le baclofène a été commercialisé en 1974 comme myorelaxant d'action centrale pour traiter les contractures spastiques (d'origine centrale, de la sclérose en plaque, des affections médullaires). Il s'agit d'un agoniste du récepteur GABA-B inhibant les réflexes mono- et polysynaptiques au travers de la moelle épinière dont l'effet se concentre sur la relaxation des muscles squelettiques.

L'acide γ amino-butérique (GABA) est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central limitant ou contrôlant la surexcitation neuronale liée à la peur ou à l'anxiété. Les récepteurs GABA-A ont des sites de fixation aux benzodiazépines, barbituriques, ou alcool. Les récepteurs GABA-B, encore mal connus, ont des sites de fixation au baclofène, et auraient en plus un effet spasmolytique certain, un effet anxiolytique possible (39, 40) et un effet addictolytique probable, notamment par une action anti-craving.

En 2005, un médecin alcoololo-dépendant (Olivier Ameisen) a expérimenté sur lui-même le baclofène à haute dose (dose allant jusque 270 mg par jour, soit plus de trois fois le maximum alors autorisé par l'AMM dans une autre indication) et a publié son expérience (41). En 2008, il a annoncé dans son ouvrage très médiatisé *Le Dernier Verre* que l'administration quotidienne de baclofène à des doses très importantes lui avait permis de guérir de son alcoolisme (42). Dans une lettre à un éditeur en 2011 (43) qui fait écho à une publication (44), il insiste sur le rôle de suppression du craving par le baclofène [APPENDICE 1].

De nombreuses questions restent posées, mais le contexte évolue, notamment avec un certain changement de paradigme et certains auteurs préconisant une « nouvelle approche » (45) que serait l'appariement du patient au traitement.

1.2.3. L'étude Bacloville

Si des études prometteuses (27, 44, 46, 47) ont suggéré des résultats positifs sur l'intérêt du baclofène chez certains patients dépendants, une évaluation par un essai clinique comparatif apparaissait indispensable pour répondre à la question. C'est dans ce contexte que l'étude Bacloville, menée par le Professeur Philippe Jaury a vu le jour : Il s'agit d'un essai national multicentrique pragmatique réalisé chez des patients ayant un problème avec l'alcool, comparant l'efficacité à un an du baclofène à celle du placebo.

1.3. Description des trajectoires de consommation

1.3.1. L'âge du premier verre : les données de la littérature

De nombreuses études (48-50) ont mis en évidence des facteurs prédictifs d'initiation précoce comme les traumatismes dans l'enfance (51) ou les antécédents familiaux d'alcoolisme (48, 52). En 2009, la Société Française d'Alcoologie quant à elle concluait sur les conséquences d'une initiation précoce : « *plus la consommation démarre tôt dans la vie, plus le risque d'abus et/ou d'installation d'une dépendance est élevée surtout si l'usage se répète* ». D'autres études allaient dans ce sens, en concluant sur le caractère prédictif d'un âge précoce d'initiation sur la consommation future ou l'installation d'une alcoolo-dépendance (53-55). Une étude récente (56) réalisée auprès d'adolescents retrouvait qu'un âge précoce d'initiation était associé à un « *binge drinking* » plus important. Certains auteurs pour expliquer ces résultats évoquent la vulnérabilité des jeunes adolescents, notamment à cause du développement du cerveau en cours (57) ; ils citent également des modèles animaux (58) suggérant une plus grande vulnérabilité et une plus grande propension à boire de l'alcool lors d'événements stressants chez des rats exposés à l'alcool précocement. Ainsi, les conclusions apportées par les auteurs de ces études font souvent l'objet de propositions d'intervenir pour retarder l'âge du premier verre, dans le but de prévenir les problèmes d'alcool à l'âge adulte

(59). Cependant, une revue systématique (60) vient nuancer le résultat de ces études, en évoquant notamment l'existence probable de facteurs de confusion qui viendraient compromettre la robustesse des résultats affirmant un lien entre initiation précoce et conséquences sur les problèmes avec l'alcool à l'âge adulte.

L'âge d'initiation ne fait donc pas l'objet d'un consensus dans la littérature avec des résultats contradictoires et des conclusions divergentes (faut-il ou non développer des interventions pour faire reculer l'âge du premier verre ?).

Ainsi, à travers la description des patients de l'essai Bacloville, nous ciblerons plus particulièrement cette variable en étudiant les facteurs qui lui sont associées (déterminants et conséquences).

1.3.2. Trajectoires de consommation

L'installation d'une maladie alcoolique étant un phénomène complexe et dynamique dont les événements successifs ne peuvent être étudiés indépendamment les uns des autres, de plus en plus d'études (56, 61, 62) ont étudié les trajectoires de consommation (« *drinking trajectories* »), en analysant les âges aux différentes étapes (âge du passage d'un usage à risque à un usage nocif...etc), ainsi que les vitesses de transition entre ces différentes étapes.

Certaines études (50, 63, 64) se sont intéressées à l'analyse de trajectoires utilisant des modèles statistiques permettant l'analyse de changements intra-individuels. Cependant, la plupart de ces études (65-67) ont ciblé la période du passage de l'enfance ou de l'adolescence à l'âge adulte et les variables étudiées (63, 68, 69) étaient souvent des variables de consommation (début de la consommation, début de la consommation régulière). Peu d'études (62) ont étudié des variables plus complexes comme la perte de contrôle de la consommation selon le patient ou la prise de conscience d'avoir un problème avec l'alcool. Pourtant, il s'agit de notions essentielles dans la compréhension et la prise en charge du patient. La prise de conscience d'avoir un problème avec l'alcool reste en effet un pré requis indispensable pour initier un changement.

Rappelons qu'il est recommandé lors de la prise en charge d'un patient de faire une évaluation préalable de ses motivations pour évaluer à quel stade de changement il se situe. La détermination du stade du patient permet de mieux guider et adapter une éventuelle psychothérapie motivationnelle. Deux psychologues (Prochaska et DiClemente) ont théorisé ce concept et décrit six différents stades (70) : pré-intention (le patient n'envisage pas de changer son comportement dans les six prochains mois), intention (le patient envisage de

modifier ses habitudes dans un avenir relativement proche, il pèse le pour et le contre), préparation (la décision est prise et la personne se prépare au changement), action (la personne modifie ses habitudes, c'est la période la plus délicate où le risque de rechute est le plus important), maintien (il s'agit d'éviter les rechutes), et résolution (la personne n'a plus la tentation de revenir à la situation antérieure, même si elle se trouve dans des conditions défavorables).

Ainsi, étudier les trajectoires de consommation des patients en étudiant les vitesses de transition entre différents types de consommation et surtout en tenant compte de la variable « prise de conscience » semble une piste exploratoire intéressante, que nous envisagerons dans le second temps de notre analyse.

2. Objectifs

2.1. Objectif primaire

L'objectif de ce travail est de décrire et d'analyser les trajectoires de consommation des patients inclus dans l'essai Bacloville, en étudiant plus particulièrement l'âge de premier contact avec l'alcool, les facteurs qui lui sont associés et les conséquences sur les trajectoires de consommation des patients.

2.2. Objectifs secondaires

Un objectif secondaire est d'étudier les délais de perte de contrôle de la consommation et de prise de conscience d'avoir un problème avec l'alcool chez ces patients.

3. Matériel et méthodes

3.1. L'essai Bacloville

Les données de ce travail sont issues du volet épidémiologique (questionnaire EpiBaclo) de l'essai Bacloville.

Il s'agit d'un essai national multicentrique pragmatique randomisé en double aveugle comparant l'efficacité à un an du baclofène au placebo.

3.2. Participants : critères d'inclusion

Les patients ayant répondu au questionnaire EpiBaclo sont les patients inclus dans l'étude Bacloville. Les critères d'inclusion et de non inclusion de l'étude sont détaillés en [APPENDICE 2]. Nous rapportons ici les principaux facteurs d'inclusion :

- Tout patient majeur de 18 à 65 ans consultant de son plein gré pour un problème d'alcool (consommation d'alcool à haut risque durant les trois derniers mois selon les normes OMS : c'est-à-dire : chez la femme plus de 40g par jour ou 280g par semaine ou plus de 40g en une fois ; chez l'homme plus de 60g par jour ou 420g par semaine ou plus de 60g en une fois) et exprimant le désir d'être abstinent ou d'avoir une consommation normale
- Volontaire pour participer à l'essai et ayant donné son consentement écrit après information appropriée.
- Non sevré ou sevré depuis moins d'un mois.
- N'ayant pas pris de traitements ayant l'AMM pour le maintien de l'abstinence (acamprosate ((Aotal®), naltrexone (Revia®)) et la prévention des rechutes (disulfiram (Esperal®)) depuis au moins 15 jours.
- Incluant les patientes en âge de procréer (mais prenant une contraception efficace).

3.3. Recrutement des patients

Les patients ont été recrutés en cabinet de médecine générale et dans des Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) par les médecins investigateurs de l'étude Bacloville. Les médecins investigateurs étaient coordonnés par un médecin investigateur principal régional : villes de Lille, Poitiers, Montpellier, Paris, Nice, Avignon, Strasbourg, Rennes et département de Seine-Saint-Denis (répartition géographique des médecins investigateurs illustrée en [APPENDICE 3]).

3.4. Questionnaire de l'étude

3.4.1. Modalité de recueil des questionnaires

Le questionnaire Epibaclo dans une version papier a été remis au patient lors de la visite J0 et récupéré par le médecin investigateur.

3.4.2. Données recueillies

Le questionnaire comportait 22 pages avec plusieurs parties distinctes : 1) première partie : échelles OCDS, SF-36, et HAD ; et 2) seconde partie : questionnaire EpiBaclo [APPENDICE 4].

(i) Echelle OCDS (Obsessive Compulsive Drinking Scale)

Développée en 1995 par Anton et al. (71) et validée en français par Chignon et al. (72), cette échelle vise à évaluer le « *craving* ».

L'échelle OCDS est composée de 14 items, avec deux sous-échelles d'obsession et de compulsion. Le score total compris entre 0 et 40 reflète le « *craving* » sur une période d'une semaine.

(ii) Echelle SF-36 (The Short Form-36 Health Survey)

Il s'agit d'un questionnaire de qualité de vie utilisée dans de nombreux domaines et qui a été traduit dans de nombreux pays (Leplège en France (73)).

(iii) Echelle HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale)

Cette échelle a été créée par Zigmond et al. en 1983 (74) et validée en français ultérieurement (75, 76). Elle se compose de 14 items (7 items évaluant la dépression et 7 items évaluant l'anxiété). Pour chaque item, il existe quatre modalités de réponse codées de 0 à 3, permettant l'obtention d'un score global calculé en faisant la somme des réponses aux 7 items de la dépression et de l'anxiété. Plus les scores sont élevés et plus la symptomatologie est sévère. Trois seuils permettent d'identifier 3 niveaux de dépression et d'anxiété : absent, douteux, certain.

(iv) Questionnaire EpiBaclo

Le questionnaire EpiBaclo [APPENDICE 4] comportait des questions portant sur les caractéristiques des patients :

- caractéristiques sociodémographiques : date de naissance du patient, sexe, lieu du recrutement (ambulatoire ou CSAPA : obtenu grâce au numéro de centre du patient), niveau d'études, niveau de revenus.
- antécédents : existence d'antécédents familiaux d'alcoolisme dans la famille, existence de traumatismes dans l'enfance ou dans l'adolescence.

Les questions posées au patient étaient les suivantes :

“Dans votre famille (en particulier vos parents), d'autres personnes que vous ont-elles (ou ont-elles eu) des problèmes d'alcool?”

“Avez-vous subi des traumatismes ou des violences pendant l'enfance ou l'adolescence”

- situation personnelle et professionnelle : statut marital, nombre d'enfants, emploi actuel, existence d'une période d'inactivité dans les cinq ans
- situation médicale : déclaration d'un médecin traitant, couverture médicale (mutuelle, prise en charge en ALD, prise en charge CMU)

- prise en charge antérieure : consultation(s) pour des problèmes d'alcool, hospitalisation(s), consultation(s) aux urgences dans l'année, consultation(s) chez un psychiatre, prise antérieure de traitement (acamprosate, naltrexone, disulfiram), sevrage(s) ou cure(s) à l'hôpital, groupes de parole.

Cinq variables du questionnaire EpiBaclo ont été particulièrement étudiées pour décrire les trajectoires de consommation des patients : (A) âge du premier contact avec l'alcool, (B) âge de la première ivresse, (C) âge de la prise régulière, (D) âge de la perte de contact, et (E) âge de la prise de conscience d'avoir un problème avec l'alcool. Elles ont été obtenues grâce aux réponses des patients aux questions suivantes :

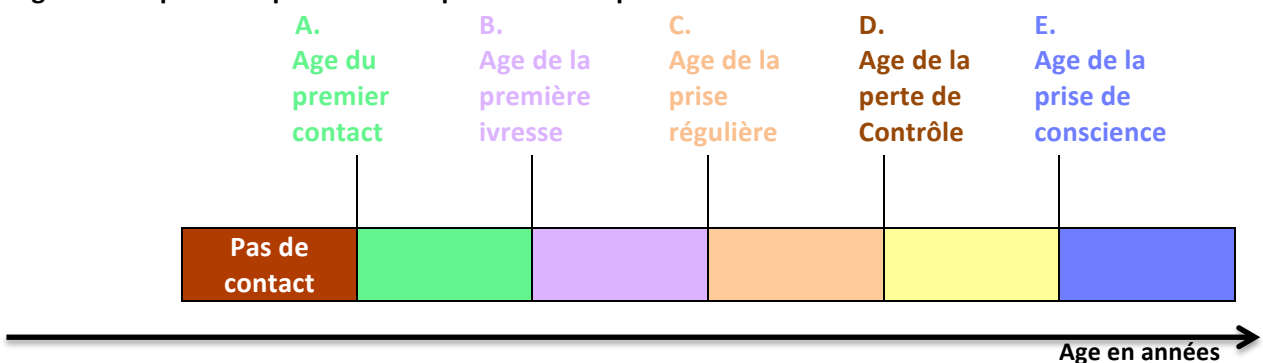
« Nous allons vous poser des questions sur l'histoire de votre consommation d'alcool.

A quel âge avez-vous eu :

- *premier contact avec l'alcool*
- *première ivresse*
- *prise régulière*
- *perte de contrôle de sa consommation*
- *première prise de conscience d'avoir un problème avec l'alcool ? »*

Nous avons pu ainsi schématiser le parcours d'un patient par la séquence illustrée dans la [Figure 3] :

Figure 3. Séquence représentant le parcours d'un patient



Un patient donné se trouve tout d'abord dans l'état « pas de contact avec l'alcool », avant d'expérimenter un premier contact à l'âge A. Il va ensuite se trouver dans l'état représenté par le segment vert (« premier contact sans première ivresse »), avant d'expérimenter une première ivresse à l'âge B. Il va ensuite se trouver dans l'état « première ivresse sans prise régulière » avant de débiter une consommation régulière à l'âge C...

Une autre variable a été utilisée : l'existence d'une période d'abstinence de plus d'un mois depuis le début de la période de consommation jugée excessive par le patient. La question posée était la suivante :

« Depuis le début de cette période, avez-vous connu des périodes d'abstinence de plus d'un mois ? »

Certaines caractéristiques ont été simplifiées pour l'analyse:

- nombre d'enfants : variable dichotomisée (au moins un enfant / pas d'enfants)
- niveau de revenus : variable dichotomisée (revenus du foyer inférieurs / supérieurs à 1500 euros)
- niveau d'études : variable dichotomisée (inférieur / supérieur à la terminale)
- année de naissance : décrite en 4 modalités (≤ 1958 , [1959-1967], [1968-1973], ≥ 1974)

3.4.3. Définition des variables d'intérêt

- *Age du premier contact avec l'alcool :*

Nous avons défini deux groupes pour les analyses en fonction de l'âge médian retrouvé dans l'échantillon et des données de la littérature (77) : âge « précoce » de premier contact (< 16 ans) et âge « tardif » de premier contact (≥ 16 ans).

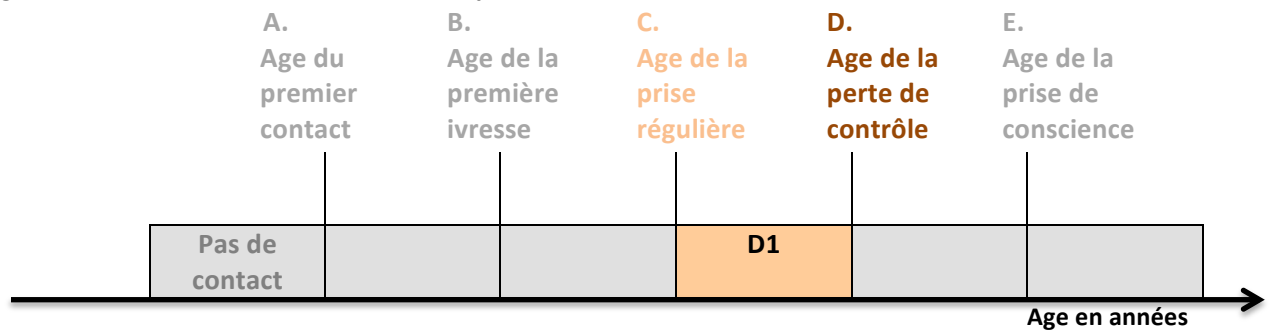
- *Age de la prise régulière avec l'alcool :*

Nous avons défini deux groupes pour les analyses en fonction de l'âge médian retrouvé dans l'échantillon et des données de la littérature (57) : âge « précoce » de prise régulière (< 26 ans) et âge « tardif » de prise régulière (≥ 26 ans).

- *Délai de perte de contrôle de la consommation d'alcool (DI) :*

Nous avons défini la variable « délai de perte de contrôle » comme la durée de transition entre l'âge de la prise régulière et l'âge de la perte de contrôle, autrement dit le temps passé dans l'état « prise régulière sans avoir perdu le contrôle de sa consommation » (rectangle orange [Figure 4]) :

Figure 4. Définition du délai D1 (délai de perte de contrôle de la consommation d'alcool)

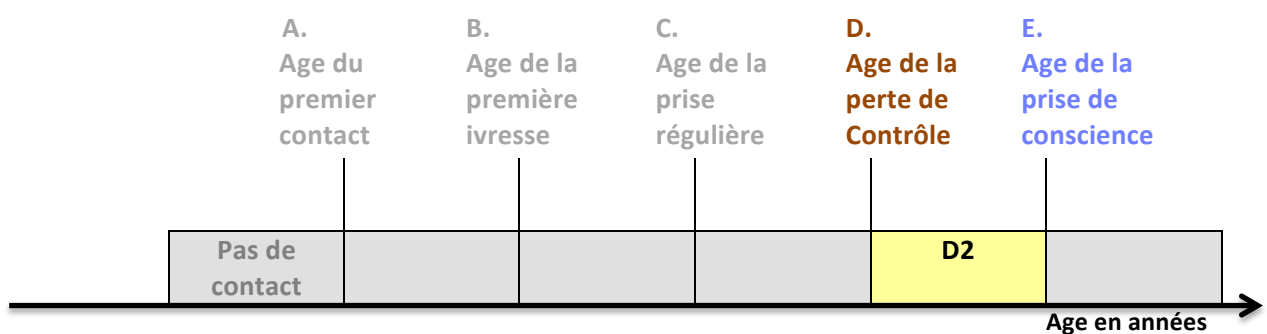


Nous avons défini deux groupes (perte de contrôle rapide vs perte de contrôle lente) avec un « cut-off » fixé en fonction du délai médian dans l'échantillon.

- *Délai de la prise de conscience d'avoir un problème avec l'alcool (D2) :*

Nous avons défini la variable « délai de prise de conscience » comme la durée de transition entre l'âge de la perte de contrôle et l'âge de la prise de conscience, autrement dit le temps passé dans l'état « perte de contrôle sans avoir pris conscience d'avoir un problème avec l'alcool » (rectangle jaune [Figure 5]) :

Figure 5. Définition du délai D2 (délai de prise de conscience)



Nous avons défini deux groupes (prise de conscience rapide vs prise de conscience lente) avec un « cut-off » fixé en fonction du délai médian dans l'échantillon.

3.5. Analyse statistique

Notre analyse statistique comprend plusieurs étapes:

1) tout d'abord une analyse descriptive des variables étudiées: caractéristiques des patients (caractéristiques socio démographiques, vie socio professionnelle), parcours des patients (trajectoires de consommation, antécédents, situation médicale, prise en charge médicale antérieure, situation professionnelle, consommation d'autres substances)

2) puis une étude des facteurs associés à nos variables d'intérêt pour répondre à nos objectifs primaire et secondaire :

Nous avons dans un premier temps étudié les facteurs associés à un âge précoce de premier contact avec l'alcool :

- déterminants : étude des antécédents, du genre, de l'année de naissance
- conséquences sur le « craving » : ne disposant pas des données sur l'existence d'une éventuelle alcoolo-dépendance, et notre échantillon étant un échantillon de patients ayant tous un problème d'alcool, nous avons cherché à déterminer si les patients qui expérimentaient un premier contact avec l'alcool précocement présentaient un « craving » plus important (mesuré à l'inclusion du patient)
- conséquences sur les trajectoires de consommation : nous avons cherché à déterminer si les patients qui expérimentaient un premier contact avec l'alcool précocement poursuivaient leurs expérimentations – première ivresse, prise régulière... – également plus précocement (hypothèse de divergence des trajectoires)

Dans un second temps, nous avons étudié les facteurs associés à un délai de perte de contrôle de la consommation et un délai de prise de conscience d'avoir un problème avec l'alcool plus rapides.

3.5.1. Description des patients et des trajectoires

Les variables catégorielles ont été décrites par des effectifs et pourcentages et les variables quantitatives par des moyennes et écarts-types ou des médianes et premiers et troisièmes quartiles.

3.5.2. Etude des facteurs associés aux variables d'intérêt

Des tests de Student ou Wilcoxon ont été utilisés pour comparer les variables quantitatives et des tests du Chi2 ou exact de Fisher pour les variables catégorielles. Les tests utilisés sont bilatéraux, avec un seuil de significativité à 5%.

Pour étudier les variables prédictives des différentes variables d'intérêt (âge de premier contact, délai de perte de contrôle, délai de prise de conscience), des analyses bivariées ont d'abord été effectuées pour chaque variable puis complétées par des analyses multivariées (régression logistique pour les variables catégorielles).

Lors de l'analyse multivariée, les variables retenues lors de la construction des modèles étaient les variables ayant un seuil de significativité à 0,10 en analyse bivariée, ou significatives (seuil à 0,05) dans la littérature. Le seuil de significativité pour l'interprétation de nos résultats était de 0,05.

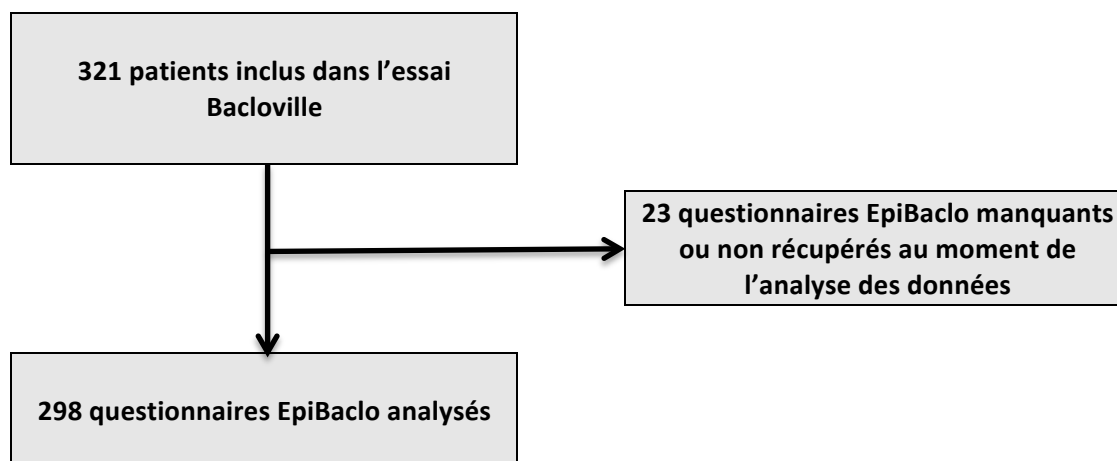
Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel R (v 2.13.1. <http://www.r-project.org>.) Les graphiques décrivant les trajectoires de consommation par séquences ont été obtenus grâce au package TraMineR (Trajectory Miner in R) (<http://cran.r-project.org/web/packages/TraMineR/>). Par ailleurs, le choix d'une analyse des données complètes (« Complete Case Analysis ») a été fait pour la gestion des données manquantes (les données qui comportaient des variables manquantes ont été exclues des analyses)

4. Résultats

4.1. Caractéristiques des patients

Au total, 298 questionnaires (92,8%) ont été récupérés sur les 321 questionnaires remis aux patients inclus dans l'essai Bacloville [Figure 6].

Figure 6. Diagramme de flux



L'âge médian des patients était de 47,2 ans (Q1-Q3 : 41,0- 55,0) ; parmi les 298 patients, 203 (68,8%) étaient des hommes et 52 (15,4%) ont été recrutés dans des Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA). Les résultats sont présentés dans le [TABLEAU 1].

Tableau 1. Caractéristiques des patients (n=298)

Age – médiane (Q1-Q3) *	47,2 (41- 55)
Sexe masculin – n (%)	203 (68,8)
Statut marital – n (%) **	
Marié	83 (20,0)
Veuf	8 (2,7)
Séparé	29 (9,8)
Divorcé	49 (16,6)
Sous le régime du PACS	6 (2,0)
Union libre	60 (20,3)
Célibataire	50 (16,9)
Patient vivant seul	198 (66,4)
Lieu de recrutement – n (%)	
Ambulatoire	252 (84,6)
CSAPA	52 (15,4)
Nombre d'enfants – n (%) ***	
0	88 (29,5)
1	61 (20,5)
2	92 (30,9)
3	47 (15,8)
≥ 4	9 (3,0)
médiane (Q1-Q3)	1,5 (0-2)
Niveau d'études – n (%)	
Ecole primaire	14 (4,7)
5ème de college	21 (7,1)
3ème de college	42 (14,2)
Classe préparatoire à l'apprentissage	40 (13,5)
Terminale lycée professionnel	37 (12,5)
Terminale lycée general	34 (11,5)
Etudes supérieures	98 (33,1)
Situation médicale – n (%)	
Médecin traitant déclaré	282 (94,6)
Couverture par une mutuelle	242 (81,2)
Couverture par la CMU	43 (14,4)
Prise en charge en ALD	89 (29,9)

* 5 données manquantes **11 données manquantes *** 1 donnée manquante

Les données sont des valeurs (pourcentages) pour les variables catégorielles et des médianes (Q1-Q3) pour les variables quantitatives

4.2. Description des parcours des patients inclus dans Bacloville

4.2.1. Antécédents

Quatre-vingt-treize patients (31,2%) ont déclaré avoir subi des traumatismes (violence physique (26,8%), agression sexuelle (19,3%), décès d'un proche (10,8%), événement familial (14,0%), alcoolisme parental (3,2%)) [TABLEAU 2].

Un total de 172 patients (60%) a déclaré avoir au moins un membre de sa famille ayant un problème d'alcool (dont 99 (55,3%) antécédents familiaux de premier degré, 32 (17,9%) antécédents familiaux de deuxième degré, et 47 (26,3%) aux 1^{er} et 2^{ème} degré).

4.2.2. Trajectoires de consommation

Pour décrire les trajectoires de consommation des patients, cinq étapes ont été retenues : (A) âge du premier contact avec l'alcool, (B) âge de la première ivresse, (C) âge de la prise régulière, (D) âge de la perte de contact, et (E) âge de la prise de conscience d'avoir un problème avec l'alcool. Dans l'étude Bacloville, les âges moyens aux 5 étapes étaient respectivement de 15,9 ans (ET=5,0), 17,8 ans (ET=5,4), 26,8 ans (ET=10,2), 33,7 ans (ET=11,3) et 36,9 ans (ET=10,6) [TABLEAU 2].

Depuis le début de leur période de consommation excessive, 168 patients (56,4%) ont rapporté avoir connu des périodes d'abstinence de plus d'un mois.

4.2.3. Prise en charge médicale antérieure

Les résultats sont présentés [TABLEAU 2].

Un total de 87 patients (29,2%) a consulté aux urgences dans l'année écoulée. Selon les patients eux-mêmes, 35 (40,2%) consultations étaient directement imputables à l'alcool, 17 (19,5%) concernaient un problème traumatique orthopédique, 9 (10,3%) étaient liées à des motifs d'ordre psychologique ou psychiatrique, 3 (3,4%) étaient des épisodes convulsifs, et 23 (26,4%) liés à d'autres motifs.

4.2.4. Situation professionnelle

Un total de 128 patients (43,2%) avait un emploi à l'inclusion dans l'étude, et 140 patients (46,9%) avaient connu une période d'inactivité au cours des cinq dernières années.

Tableau 2. Description des parcours des patients (n=298)

Antécédents – n (%)	
Problèmes d'alcool dans la famille	172 (57,7)
Traumatismes dans l'enfance ou l'adolescence	93 (31,2)
Trajectoires de consommation	
Age du premier contact avec l'alcool –médiane (Q1-Q3)	16,0 (14,0 – 18,0)
Age de la première ivresse –médiane (Q1-Q3)	16,0 (14,7 – 29,0)
Age de début de la prise régulière –médiane (Q1-Q3)	25,0 (18,0 – 32,0)
Age de la perte de contrôle de la consommation –médiane (Q1-Q3)	33,5 (25,0 – 40,0)
Age de la prise de conscience d'avoir un problème –médiane (Q1-Q3)	37,0 (30,0 - 45,0)
Existence de périodes d'abstinence de plus d'un mois – n (%)	168 (56,4)
Prise en charge médicale antérieure – n (%)	
Hospitalisation pour problème d'alcool	104 (34,9)
Consultation aux urgences dans l'année écoulée	87 (29,2)
Consultation pour un problème d'alcool	176 (59,0)
Consultation chez un psychiatre	153 (51,3)
Consultation chez un spécialiste dans l'année écoulée	114 (38,3)
Sevrage ou cure à l'hôpital	123 (41,3)
Groupe de paroles	81 (27,2)
Prise antérieure d'acamprosate	123 (41,2)
Prise antérieure de naltrexone	59 (19,8)
Prise antérieure de disulfiram	28 (9,4)
Situation professionnelle – n (%)	
Période d'inactivité (5 dernières années)	140 (46,9)
Emploi actuel	128 (43,2)
Consommation d'autres substances	
Tabagisme –n (%)	
Régulièrement au moins une fois par jour	188 (63,1)
Une fois de temps en temps	18 (6,0)
Jamais	84 (28,2)
Cannabis –n (%)	
Consommation régulière	25 (8,4)
10 fois ou plus	82 (27,5)
Moins de 10 fois	32 (10,7)
Jamais	132 (44,3)
Cocaïne –n (%)	
Consommation régulière	4 (1,3)
10 fois ou plus	50 (16,8)
Moins de 10 fois	29 (9,7)
Jamais	182 (61,1)
Héroïne –n (%)	
Consommation régulière	2 (0,6)
10 fois ou plus	39 (13,1)
Moins de 10 fois	14 (4,7)
Jamais	207 (69,5)

Les données sont des valeurs (pourcentages) pour les variables catégorielles et des médianes (Q1,Q3) pour les variables quantitatives

4.2.5. Consommation d'autres substances

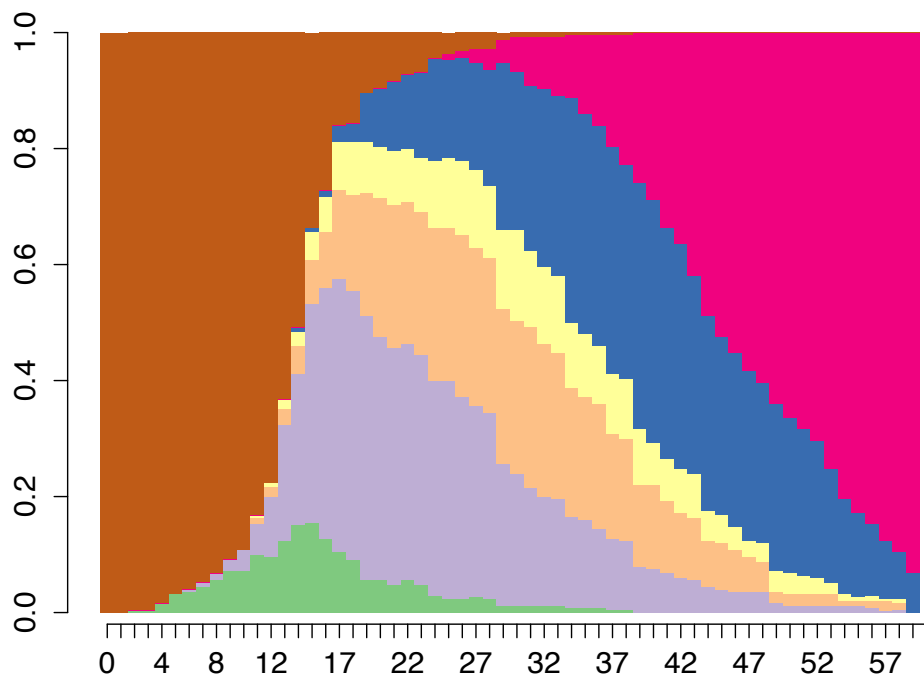
Un total de 84 patients (28,2%) déclarent ne jamais consommer de tabac et 188 (63,1%) en consommer régulièrement; 132 (44,3%) patients déclarent n'avoir jamais consommé de cannabis et 25 (8,4%) en consommer régulièrement ; 182 (61,1%) patients déclarent n'avoir jamais consommé de cocaïne et 4 (1,3%) en consommer régulièrement ; 207 (69,5%) patients déclarent n'avoir jamais consommé d'héroïne et 2 (0,6%) en consommer régulièrement.

4.2.6. Illustration des trajectoires de consommation

Les trajectoires des patients ont été illustrées [Figure 7A] en gardant le même code couleur que la [Figure 3].

Figure 7A. Chronogramme (« state distribution plot » en anglais) indiquant la distribution des individus à chaque âge.

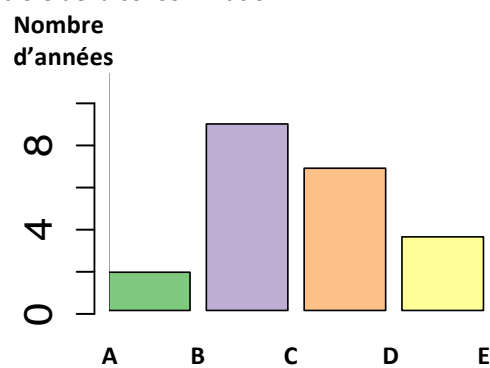
Pour un âge donné (en abscisse), ce graphique représente la proportion (pourcentage en ordonnée) de patients dans chaque « état ». La couleur rose correspond aux patients n'ayant pas atteint l'âge de l'abscisse à l'inclusion dans l'essai.



Le temps moyen passé dans chaque état est illustré **[Figure 7B]** : en moyenne, les patients restaient 1,9 années (ET=3,2) dans l'état « premier contact sans avoir expérimenté une première ivresse », 8,6 années (ET=8,7) années dans l'état « expérimentation d'une première ivresse sans prise régulière », 7,0 années (ET=7,3) dans l'état « prise régulière sans perte de contrôle de la consommation », et 2,9 années (ET=6,1) dans l'état « perte de contrôle de la consommation sans prise de conscience ».

Figure 7B. Représentation des temps moyens passés dans chaque « état »

(A) Age du premier contact avec l'alcool, (B) Age de la première ivresse, (C) Age du début de la prise régulière, (D) Age du début de la perte de contrôle de la consommation



4. 3. Etude de l'âge du premier contact avec l'alcool

Dans l'étude, l'âge médian du premier contact avec l'alcool est de 16 ans (Q1-Q3 : 14-18) avec un âge minimal déclaré à 3 ans et un âge maximal déclaré à 40 ans.

4.3.1. Etude de l'âge du premier contact en fonction de facteurs identifiés dans la littérature comme pouvant être des facteurs prédictifs de consommation plus précoce

(i) Analyse bivariée

Nous avons étudié l'association de l'âge du premier contact avec l'alcool à deux variables identifiées comme pouvant être prédictifs d'expérimentation plus précoce dans la littérature: l'exposition à des traumatismes dans l'enfance ou l'adolescence, et l'existence de problèmes d'alcool dans la famille du patient. Nous avons également étudié deux autres variables qui nous ont semblé pertinentes : le sexe et l'année de naissance (pour étudier s'il existe un effet de « générationnel ») [TABLEAU 3A].

Tableau 3A. Age du premier contact avec l'alcool: analyse bivariée

	Contact avant 15 ans, n=116	Contact après 16 ans, n=161	p-Value*
Problèmes d'alcool dans la famille - n (%)	83 (71,5)	96 (59,6)	0,02
Traumatismes subis pendant l'enfance ou l'adolescence- n (%)	47 (40,5)	46 (28,6)	0,03
Sexe masculin –n (%)	88 (75,9)	108 (67,1)	0,1
Année de naissance du patient – n (%)			
≤1958	13 (11,2)	38 (23,6)	<0,001
[1959-1967]	29 (25,0)	30 (18,6)	
[1968-1973]	32 (27,6)	13 (11,2)	
≥ 1974	42 (27,6)	32 (25,0)	

* Les p-Values ont été obtenues par la comparaison des deux groupes par le test de Fisher ou Chi2

En analyse bivariée, nous retrouvons une association statistiquement significative ($p < 0,05$) entre l'âge de premier contact avec l'alcool (considéré précoce avant 15 ans) et : l'exposition à des problèmes d'alcool dans la famille, l'exposition à des traumatismes dans l'enfance ou

l'adolescence et l'année de naissance. La proportion de patients masculins était plus importante dans le groupe de patients ayant expérimenté un premier verre avant 15 ans (75,9% contre 67,1% dans le second groupe), sans que la différence ne soit statistiquement significative ($p=0,1$).

(ii) Analyse multivariée

Nous avons réalisé une analyse multivariée à l'aide d'un modèle logistique pour étudier l'association entre la variable d'intérêt (âge de premier contact précoce) et différentes variables explicatives [TABLEAU 3B].

Tableau 3B. Age du premier contact avec l'alcool: analyse multivariée

	OR (IC _{95%})	p-value
Problèmes d'alcool dans la famille	1,85 (1,02-3,43)	0,045
Traumatismes subis pendant l'enfance ou l'adolescence	1,82 (1,01- 3,31)	0,047
Sexe masculin	1,74 (0,93-3,32)	0,09
Année de naissance du patient		
≤ 1958	1	
[1959-1967]	1,5 (0,67-3,64)	0,32
[1968-1973]	2,4 (1,07- 5,62)	0,04
≥ 1974	4,6 (2,01-10,8)	<0,001

L'analyse multivariée ne retrouve pas d'association significative entre l'âge de premier contact avec l'alcool et le genre ($p=0,09$).

En revanche, on retrouve une association statistiquement significative avec l'exposition à des problèmes d'alcool dans la famille ($OR=1,85$; $p<0,05$), et à des traumatismes dans l'enfance ou l'adolescence ($OR=1,82$; $p<0,05$). La classe de référence de l'année de naissance dans le modèle était la classe « année de naissance antérieure à 1958 » : on retrouve une association statistiquement significative pour les classes « [1968-1973] » ($OR=2,4$; $p<0,05$) et « ≥ 1974 » ($OR=4,6$; $p<0,05$), avec le constat d'un gradient : les jeunes générations commencent à consommer de l'alcool de plus en plus tôt.

4.3.2. Age du premier contact avec l'alcool et craving

Nous avons également étudié l'association entre l'âge du premier verre et le « craving » (estimé par le score obtenu au questionnaire OCDS).

(i) Analyse bivariée

La comparaison des moyennes obtenues dans les deux groupes (premier contact avant 15 ans ou après 16 ans) retrouve des différences statistiquement significatives (score OCDS moyen = 24,05 comparé à 20,69, $p < 0,05$)

(ii) Analyse multivariée

Une analyse multivariée a été réalisée en construisant un modèle pour le score OCDS [APPENDICE 5].

L'association retrouvée restait statistiquement significative en analyse multivariée : les patients ayant expérimenté l'alcool précocement ont un score OCDS actuel plus élevé que ceux ayant eu un premier contact plus tardif ($p = 0,01$).

4.3.3. Age de premier contact avec l'alcool et trajectoires de consommation

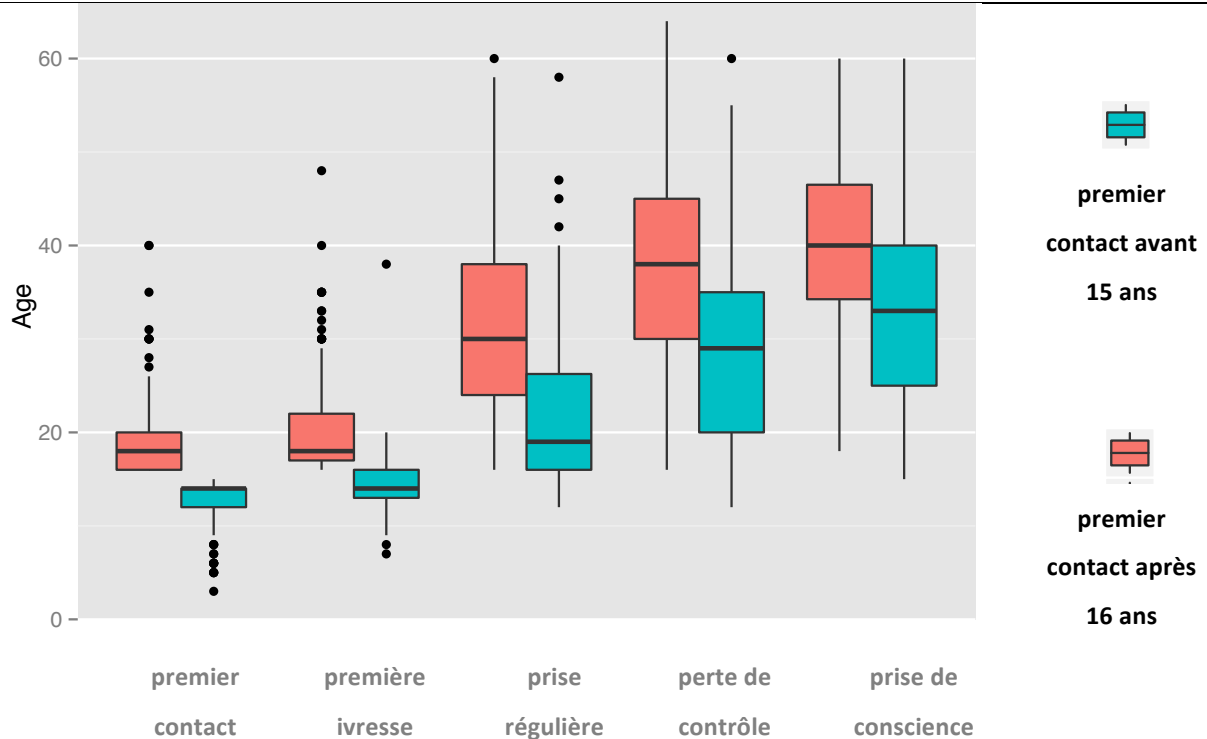
Chez les patients ayant eu un premier contact avant 15 ans, l'âge moyen de la première ivresse est de 14,9 ans (ET=2,8) comparé à 19,9 ans (ET=5,9) chez les patients ayant eu un premier contact après 16 ans ($p<0,001$). Les âges moyens de prise régulière dans les deux groupes étaient respectivement de 22,5 ans (ET=8,3) comparé à 29,7 ans (ET=10,3) ($p<0,001$). Les âges moyens de perte de contrôle étaient respectivement de 29,5 ans (ET=10,5) comparé à 36,7 ans (ET=11,0) ($p<0,001$). Les âges moyens de prise de conscience dans les deux groupes étaient respectivement de 33,5 (ET=10,4) ans comparé à 39,3 ans (ET=10,1) ($p<0,001$).

Les patients ayant expérimenté l'alcool précocement suivent donc des trajectoires de consommation divergentes par rapport à ceux qui ont eu un premier contact plus tardif.

Les âges médians à chaque étape ont été illustrés en fonction de l'âge du premier contact avec l'alcool en reprenant les deux groupes définis ci-dessus (âge du premier contact avec l'alcool avant 15 ans et après 16 ans) **[Figure 8A]**.

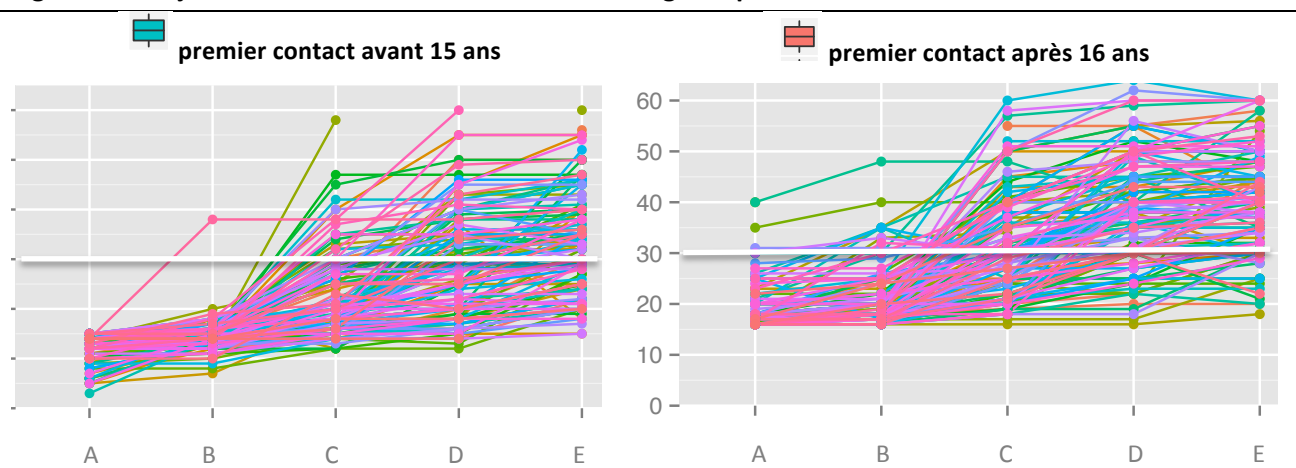
Les trajectoires individuelles des patients en fonction des deux groupes sont illustrées **[Figure 8B]**.

Figure 8A. Trajectoires globales en fonction de l'âge du premier contact avec l'alcool



La représentation en «boîtes à moustache» (« boxplot ») permet de représenter la médiane de l'âge à chaque étape (trait noir horizontal) et les 1^{er} et 3^{ème} quartiles (extrémité supérieure et inférieure des boîtes)

Figure 8B. Trajectoires individuelles en fonction de l'âge du premier contact avec l'alcool



L'axe des ordonnées représente l'âge. L'axe des abscisses représente les différentes étapes de consommation étudiées : (A) premier contact avec l'alcool, (B) première ivresse, (C) prise régulière, (D) perte de contrôle et (E) prise de conscience d'avoir un problème avec l'alcool. Chaque trajectoire individuelle de patient est représentée par une couleur. Une droite horizontale d'ordonnée $y=30$ ans a été tracée sur les deux figures pour en faciliter la lecture comparative.

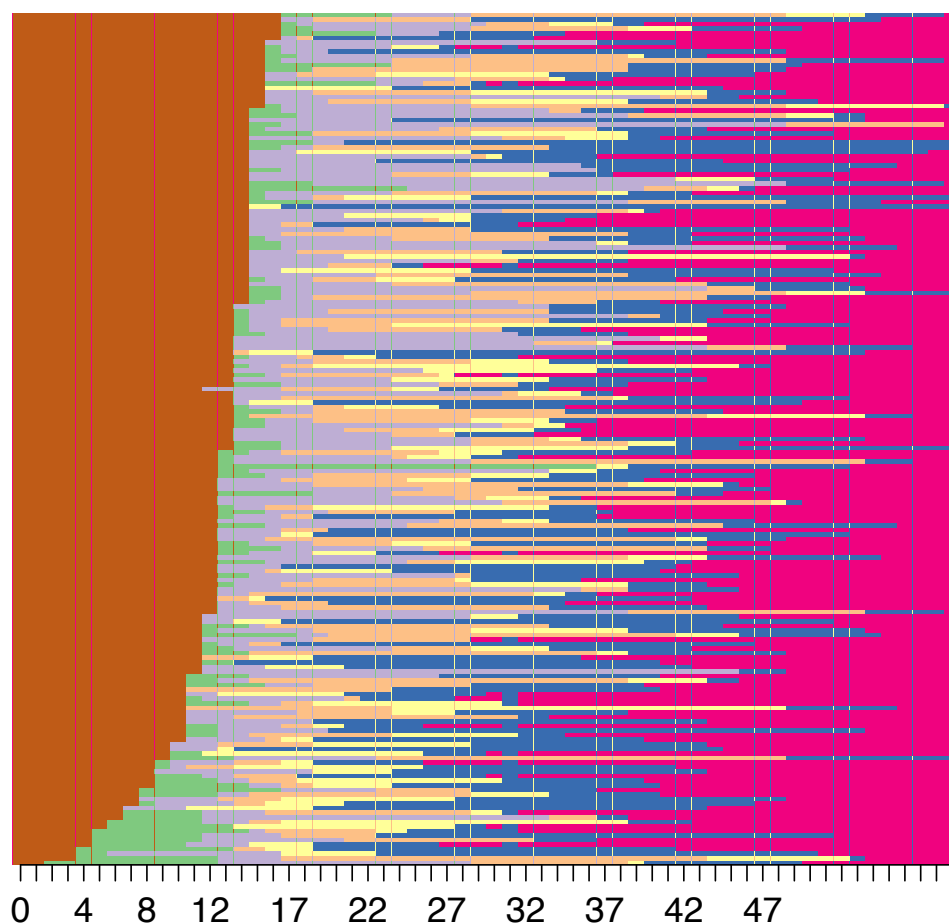
Malgré les résultats significatifs obtenus en comparant les moyennes entre les deux groupes, l'illustration des trajectoires individuelles par les [Figure 8B] et [Figure 8C] nuance ces résultats en mettant en évidence une grande hétérogénéité :

La [Figure 8B] illustre chaque trajectoire individuelle par une courbe d'une couleur donnée, les patients étant classés selon deux groupes : premier contact avant 15 ans (« précoce ») et premier contact après 16 ans (« tardif »).

LA [Figure 8C] illustre chaque trajectoire individuelle par la séquence d'étapes décrite précédemment, les patients étant classés selon l'âge de leur premier contact (première ligne= âge de premier contact le plus tardif, dernière ligne : âge de premier contact le plus précoce). Bien que la première étape ait été ordonnée, la suite des séquences individuelles semble très hétérogène.

Figure 8C. Représentation individuelle des trajectoires

Cette représentation conserve la dimension individuelle des parcours : l'abscisse correspond à l'axe temporel (différents âges). Chaque individu est représenté par une ligne. (pour faciliter la lecture du graphique, les individus ont été ordonnés selon l'âge de leur premier contact avec l'alcool : la 1^{ère} ligne= correspond donc au premier contact le plus tardif de l'étude, et la dernière ligne au premier contact le plus précoce)



L'âge du premier contact avec l'alcool semble donc être un facteur déterminant intéressant, mais évidemment non déterministe : d'autres facteurs doivent être pris en compte.

4.3.4. Conclusion de l'étude de l'âge du premier contact avec l'alcool

Nous avons étudié dans cette première partie l'âge du premier contact avec l'alcool des patients inclus dans l'essai Bacloville en distinguant deux groupes de patients : âge de premier contact avec l'alcool avant 15 ans (groupe d'âge de premier contact dit « précoce ») et âge de premier contact avec l'alcool après 16 ans (groupe d'âge de premier contact dit « tardif »).

L'installation d'une alcoolo-dépendance ou de problèmes avec l'alcool à l'âge adulte étant un processus complexe et dynamique, il est réducteur de n'étudier que les âges de consommation ou l'âge du premier verre comme facteur déterminant, comme nous avons tenté de l'illustrer par la représentation graphique des trajectoires individuelles [Figure 7B] et [Figure 7C] ; dans un second temps, nous analyserons donc également la rapidité de transition entre les différentes étapes, ou le temps passé dans un état en fonction des différentes caractéristiques du patient (entourage du patient, antécédents, situation médicale, situation professionnelle, consommation d'autres substances).

4.4. Etude du délai de la perte de contrôle de consommation

Une variable moins étudiée dans la littérature a été analysée : le délai de perte de contrôle de la consommation (selon le patient). Pour rappel, il a été défini comme la durée de transition entre l'âge de la prise régulière et l'âge de la perte de contrôle.

Le délai médian D1 de la perte de contrôle chez les patients de l'étude était de 5 ans (Q1-Q3 : 1,5-10,0).

(i) Analyse bivariée

L'analyse bivariée des facteurs associés à une perte de contrôle plus rapide est présentée [TABLEAU 4A] en comparant deux groupes (délai inférieur ou supérieur à 5 ans).

Les facteurs associés à une perte de contrôle de la consommation plus rapide (délai D1 inférieur à 5 ans) sont l'année de naissance ($p=0,02$), les antécédents de traumatismes dans l'enfance ou l'adolescence ($p=0,01$), l'existence d'une période d'inactivité dans les 5 ans ($p=0,004$), des revenus inférieurs à 1500 euros pour le foyer ($p=0,01$), et le fait d'avoir eu au moins une consultation chez un psychiatre ($p=0,01$).

Tableau 4A. Délai de perte de contrôle D1: analyse bivariée

	Délai D1 <5 ans n=126	Délai D1 ≥5 ans n=134	p-Value*
Sexe Masculin- n (%)	100 (68,2)	85 (73,6)	0,2
Année de naissance- n (%)			0,02
≤1959	21 (16,7)	32 (23,9)	
[1959-1967]	28 (22,2)	43 (32,0)	
[1968-1973]	35 (27,8)	34 (25,4)	
≥1974	42 (33,3)	25 (18,7)	
Antécédents – n (%)			
Antécédents familiaux alcoolisme	78 (61,9)	84 (62,9)	0,9
Age du premier contact avant 15 ans	55 (43,7)	54 (40,3)	0,6
Age de début de prise régulière avant 25 ans	62 (49,2)	81 (60,4)	0,08
Traumatismes dans l'enfance ou l'adolescence	51 (40,5)	34 (25,3)	0,01
Entourage			
Vie en couple- n (%)	70 (55,6)	83 (61,9)	0,3
Enfants- n (%)	86 (68,3)	102 (76,1)	0,2
Situation professionnelle – n (%)			
Niveau d'études (supérieur à terminale)	62 (46,3)	71 (56,3)	0,11
Période d'inactivité dans les 5 ans	72 (57,1)	54 (40,3)	0,004
Revenus du foyer <1500 euros	66 (52,4)	49 (36,6)	0,01
Situation médicale – n (%)			
Médecin traitant	93 (93,9)	100 (100)	0,9
Consultation chez un psychiatre	77 (61,6)	60 (44,8)	0,01

* Les p-Values sont basées sur la comparaison des deux groupes. Les p-Values sont estimées par le test du Chi2 (ou test exact de Fisher) pour les variables catégorielles.

(iii) Analyse multivariée

L'analyse multivariée ne retrouve pas d'association statistiquement significative entre le délai de la perte de contrôle et l'existence de traumatismes subis dans l'enfance ou l'adolescence, ou des revenus du foyer inférieurs à 1500 euros.

Les variables associées de façon significative à une perte de contrôle rapide de la consommation étaient l'existence d'une période d'inactivité dans les 5 ans ($p=0,03$), le fait d'avoir eu au moins une consultation chez un psychiatre ($p=0,02$), une début de consommation régulière après 25 ans ($p=0,002$) et une année de naissance postérieure à 1974 ($p=0,008$) (la modalité de référence pour l'analyse était : année de naissance antérieure à 1959). [TABLEAU 4B]

Tableau 4B. Délai rapide de perte de contrôle D1: analyse multivariée

	OR (IC _{95%})	p-value
Traumatismes subis pendant l'enfance ou l'adolescence	1,67 (0,92- 2,93)	0,09
Age de début de consommation régulière avant 25 ans	0,38 (0,20-0,70)	0,002
Année de naissance du patient		
<1959	1	
[1959-1967]	0,91 (0,33-2,09)	0,82
[1968-1973]	2,04 (0,89- 4,76)	0,09
≥1974	3,24 (1,36-7,90)	0,008
Revenus du foyer <1500 euros	1,41 (0,94-2,44)	0,24
Période d'inactivité dans les 5 ans	2,15 (1,06-3,29)	0,03
Consultation chez un psychiatre	2,11 (1,17-3,63)	0,02

4. 5. Etude du délai de prise de conscience d'avoir un problème avec l'alcool

Une seconde variable peu étudiée dans la littérature et intéressante pour la prise en charge a été analysée : le délai de prise de conscience (selon le patient). Pour rappel, il a été défini comme la durée de transition entre l'âge de la perte de contrôle et l'âge de la prise de conscience.

Le délai médian de la prise de conscience d'avoir un problème avec l'alcool chez les patients de l'étude était de 2 ans (Q1-Q3 : 0,0-5,0).

4.5.1. Analyse bivariée

Les facteurs associés à une prise de conscience plus rapide (délai D2 inférieur à 2 ans) sont l'existence d'antécédents familiaux d'alcoolisme ($p=0,03$) et un âge précoce de début de prise régulière (avant 25 ans) ($p=0,001$).

Tableau 5A. Délai de prise de conscience D2: analyse bivariée

	Délai D2 ≤ 2 ans (n=121)	Délai D2 ≥ 3 ans (n=106)	p-Value*
Sexe Masculin- n (%)	80 (66,1)	82 (86,8)	0,07
Année de naissance– n (%)			0,8
<1959	23 (19,0)	20 (18,9)	
[1959-1967]	32 (26,4)	30 (28,3)	
[1968-1973]	31 (25,6)	31 (29,2)	
≥1974	35 (28,9)	25 (23,6)	
Antécédents – n (%)			
Antécédents familiaux d'alcoolisme	85 (70,2)	59 (55,7)	0,03
Age du premier contact avant 15 ans	49 (40,5)	48 (48,1)	0,3
Age de début de prise régulière avant 25 ans	56 (46,3)	71 (66,9)	0,001
Traumatismes dans l'enfance ou l'adolescence	44 (36,4)	35 (33,0)	0,6
Entourage – n (%)			
Vie en couple	70 (55,6)	83 (61,9)	0,9
Enfants	86 (68,3)	102 (76,1)	0,7
Entourage ayant problème d'alcool	12 (9,9)	5 (4,7)	0,2
Situation professionnelle – n (%)			
Niveau d'études (inférieur à terminale)	62 (51,2)	56 (52,8)	0,9
Période d'inactivité dans les 5 ans	61 (50,4)	53 (0,5)	0,9
Revenus <1500 euros	51 (42,1)	52 (49,0)	0,3
Emploi actuel	63 (52,1)	66 (62,3)	0,14
Situation médicale – n (%)			
Médecin traitant	93 (93,9)	100 (100)	0,9
Consultation chez un psychiatre	61 (50,4)	60 (56,6)	0,3
Consommation d'alcool sur le lieu de travail	51 (42,1)	33 (31,1)	0,1
Consommation d'alcool le matin	52 (42,9)	64 (60,3)	0,4

* Les p-Values ont été obtenues par la comparaison des deux groupes. Les p-Values sont estimées par le test du Chi2 (ou test exact de Fisher) pour les variables catégorielles.

4.5.2. Analyse multivariée

Tableau 5B. Délai rapide de prise de conscience D2: analyse multivariée

	OR (IC _{95%})	p-value
Antécédents familiaux d'alcoolisme	0,38 (0,19-0,76)	0,007
Age de début de consommation régulière avant 25 ans	3,17 (1,58-6,19)	0,001
Sexe masculin	1,51 (0,69-3,07)	0,3
Consommation sur le lieu de travail	0,43 (0,22-0,82)	0,02

L'analyse multivariée retrouve les résultats suivants : le délai de prise de conscience était plus rapide en cas d'antécédents familiaux d'alcoolisme (p=0,007) de début de consommation

régulière après 25 ans ($p=0,001$), ainsi qu'en cas de consommation sur le lieu de travail ($p=0,02$) [TABLEAU 5B].

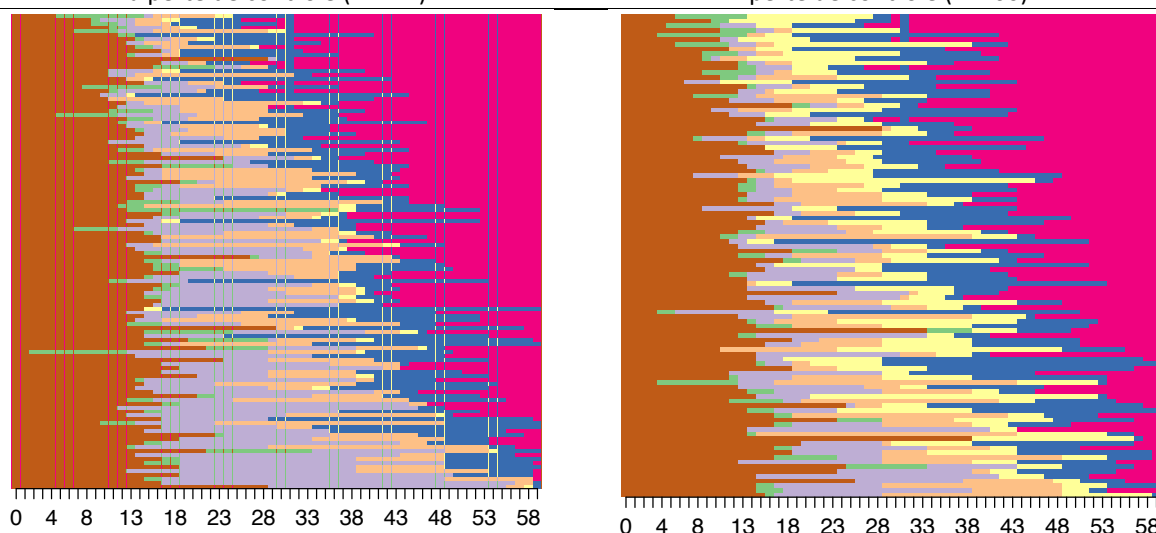
4.5.3. Illustration des résultats

Les trajectoires individuelles des patients des deux groupes (délai de prise de conscience < 3 ans et délai de prise de conscience ≥ 3 ans) sont représentées dans la [FIGURE 9].

Figure 9. Trajectoires individuelles des patients selon le délai de prise de conscience

Prise de conscience moins de 3 ans après le début de la perte de contrôle (n=121)

Prise de conscience plus de 3 ans après le début de la perte de contrôle (n=106)



On peut remarquer que le second groupe (défini comme celui ayant un délai de prise de conscience plus long, donc par construction avec des surface jaunes plus grandes), a également une surface violette moins importante visuellement (état « première ivresse sans prise régulière »), ce qui est cohérent avec le résultat de la table 6 (association significative avec un âge de début de consommation régulière précoce)

5. Discussion

5.1. Synthèse des résultats

Dans une première partie, nous avons étudié les facteurs associés à un âge de premier contact avec l'alcool précoce. Nous avons étudié l'association avec des variables ayant été décrites dans la littérature comme pouvant être des facteurs prédictifs d'un âge précoce d'initiation (48, 49, 51, 52): exposition à des traumatismes dans l'enfance ou l'adolescence et exposition à des antécédents familiaux. Sans préjuger d'un lien causal, nous avons retrouvé un lien statistiquement significatif avec ces variables. Nous avons également retrouvé, contrairement aux données de la littérature (22), une association statistiquement significative avec l'année de naissance : dans notre échantillon, les jeunes générations commencent à consommer de l'alcool de plus en plus tôt.

Nous avons ensuite étudié la variable du « *craving* » en prenant comme variable explicative l'existence d'un âge précoce de premier contact avec l'alcool. Sur ce sujet (conséquences d'une initiation précoce), les études sont plus partagées, avec des résultats contradictoires (60, 62, 78, 79). Chez les patients inclus dans l'essai Bacloville, un âge précoce du premier contact avec l'alcool était significativement associé à un craving (mesuré par l'échelle OCDS) plus important.

L'installation d'une alcoolo-dépendance ou de problèmes avec l'alcool à l'âge adulte étant un processus complexe et dynamique, nous avons illustré l'hétérogénéité des trajectoires individuelles des patients, quelque soit l'âge du premier contact avec l'alcool.

Dans une deuxième partie, nous avons trouvé que les variables associées de façon significative avec une perte de contrôle rapide de la consommation d'alcool étaient le fait d'avoir eu au moins une consultation chez un psychiatre, une période d'inactivité dans les cinq ans, un âge de début de prise régulière après 25 ans, ainsi qu'une année de naissance postérieure à 1974.

Dans une troisième partie, nous avons trouvé que les variables associées de façon significative avec une prise de conscience rapide d'avoir un problème avec l'alcool étaient un âge de début de consommation régulière après 25 ans, une consommation d'alcool sur le lieu de travail et l'exposition à des antécédents familiaux d'alcoolisme.

5.2. Limites de l'étude

5.2.1 Caractère rétrospectif de l'étude

Il faut tout d'abord souligner la principale limite de cette étude, à savoir son caractère rétrospectif. On ne peut exclure un biais de mémorisation de la part des patients dans les réponses qu'ils ont apportées. Cependant, une étude (80) a comparé les données rétrospectives obtenues par un questionnaire (« *lifetime drinking history* ») posant des questions proches de celles de notre étude (âge du premier verre, consommation) à des données obtenues de façon prospective chez la même cohorte de patients, et a trouvé des résultats similaires, ce qui suggère une certaine fiabilité des données ainsi recueillies.

Par ailleurs, la principale conséquence du recueil rétrospectif des données est l'impossibilité de faire une interprétation causale des associations retrouvées. Comme le soulignent certains critères établis pour juger de la plausibilité d'une relation causale entre deux variables associées (Hill (81)), il faut rester prudent quant aux conclusions de ce travail, compte tenu notamment de l'existence de facteurs de confusion probables. Nous pouvons cependant souligner qu'une approche prospective par étude de cohorte reste difficile quant à sa faisabilité, surtout si l'on souhaite obtenir des données couvrant la même échelle de temps que les données analysées dans cette étude (plusieurs décennies).

5.2.2. Echantillon de patients

L'échantillon de patients analysés dans ce travail est très spécifique puisqu'il s'agit de 298 patients inclus dans l'essai Bacloville. Il n'est évidemment absolument pas représentatif de la population générale, mais il n'est pas non plus représentatif de la population de patients en France ayant un problème avec l'alcool. En effet, tout d'abord, les patients inclus étaient demandeurs d'une prise en charge, et ont accepté de participer à une étude randomisée en double aveugle, acceptant ainsi les visites de suivi et le recueil des données en conséquence. On peut supposer que leur degré de motivation était donc important et on ne peut exclure que leur parcours de vie ou de consommation avant leur inclusion dans l'essai Bacloville ne soit pas représentatif des autres patients. Les résultats de ce travail sont donc peu généralisables, mais ils offrent des pistes de réflexion intéressantes. Nous pouvons comparer quelques résultats obtenus dans notre échantillon de patients aux données épidémiologiques françaises. Ainsi, dans notre étude, l'âge moyen du premier contact avec l'alcool était de 15.9 ans

(ET=5.0), et celui de la première ivresse de 17.8 ans (ET=5.4). Les données de l'enquête ESCAPAD 2011 (22) rapportaient un âge de première ivresse à 15.2 ans.

Enfin, le nombre de patients est celui qui a été calculé lors de la rédaction du protocole de l'essai thérapeutique Bacloville (calcul classique en fonction de la différence attendue). Dans notre travail non interventionnel, le nombre de sujets a des conséquences sur la précision des estimations, et dans le cas des analyses effectuées, un plus grand nombre de patients est toujours préférable.

5.2.3. Description des parcours des patients

Les cinq questions posées aux patients (âge du premier contact avec l'alcool, âge de la première ivresse, âge de la consommation régulière, âge de la perte de contrôle, âge de la prise de conscience d'avoir un problème avec l'alcool) ont permis de décrire les « parcours des patients » ou « trajectoires de consommation », en étudiant les différents âges mais également certaines vitesses de transition entre certains états. Il faut cependant souligner le fait que le parcours d'un patient est bien-sûr bien plus complexe que la simple séquence d'évènements proposée. Pour être plus juste et plus proche de la réalité, il faudrait notamment tenir compte des périodes de contrôle et/ou d'abstinence et des nombreuses rechutes qui caractérisent souvent le parcours d'un patient.

5.3. Intérêt de l'étude

Une des richesses de cette étude est le recueil de très nombreuses données (questionnaire EpiBaclo comportant 22 pages) qu'il eût été difficile d'obtenir en dehors d'un essai clinique. Enfin, la cohorte des patients inclus dans Bacloville avec un recueil de données rétrospectif est adaptée pour la description des deux variables « perte de contrôle de la consommation » et « prise de conscience d'avoir un problème avec l'alcool », moins étudiées dans la littérature, mais importantes pour la compréhension du patient et pour sa prise en charge. Certaines études (62) qui ont étudié les rapidités de transition entre différentes étapes ont cité dans leurs limites leur échelle de temps qui ne couvrait qu'une courte période. Dans notre travail, malgré son caractère rétrospectif, nous pouvons étudier le parcours d'un patient dans son ensemble.

5.4. Discussion des résultats

5.4.1. Age du premier contact avec l'alcool

(i) Les chiffres bruts

Un premier constat intéressant est issu de la description des patients. Concernant la variable « âge du premier contact avec l'alcool », il est intéressant de souligner la présence de valeurs basses extrêmes (minimum= 3 ans et 29 patients (9.7%) ayant rapporté un premier contact avec l'alcool avant 11 ans). On peut de nouveau se poser la question de la fiabilité des données rétrospectivement obtenues ; cependant, si l'on regarde les données brutes obtenues, cela pose la question du moment d'une éventuelle intervention précoce auprès des adolescents voire des plus jeunes enfants. L'intervention chez les jeunes adolescents repose sur de la prévention primaire. La littérature semble s'accorder sur l'efficacité des interventions quand elles sont réalisées (82), mais la question est de savoir si celles-ci doivent être ciblées (les résultats obtenus dans notre étude suggèrent par exemple que l'exposition à des antécédents familiaux d'alcoolisme et à des traumatismes subis pendant l'enfance ou l'adolescence sont significativement associées à un âge de premier contact plus précoce) ou à quel âge l'entreprendre.

(ii) Conséquences d'un premier contact précoce avec l'alcool

Dans notre échantillon de patients, un âge d'initiation précoce était associé de façon statistiquement significative à un craving plus important (mesuré à l'inclusion dans Bacloville), mais n'était pas associé à une perte de contrôle plus rapide ni à une prise de conscience plus lente.

Le design de l'étude ne nous permet pas de conclure à un lien causal ni de répondre au débat existant dans la littérature sur les conséquences d'une initiation précoce sur l'installation d'une alcoolo-dépendance ou la consommation à l'âge adulte (d'autant que notre échantillon de patients était un échantillon de patients ayant tous un problème avec l'alcool). Une question intéressante pour comparer nos résultats à ceux de la littérature eût été d'étudier si un âge précoce de premier contact avec l'alcool était associé à un score plus important au questionnaire ADS (« *Alcohol Dependence Scale* ») (83) : malheureusement, les données de ce questionnaire n'étaient pas encore disponibles au moment de l'analyse.

Cependant, notre étude a tenté d'illustrer la grande hétérogénéité des trajectoires de consommation des patients quelque soit leur âge de premier contact avec l'alcool, allant dans le sens de la récente revue systématique (60), qui mettait en garde contre l'existence probable de facteurs de confusion, notamment dans les études rétrospectives (consommation d'autres substances pendant l'adolescence (57), exposition à l'alcool in utero (84), religion ou délinquance (85)). Cette étude ne remettait pas en cause la nécessité d'interventions précoces mais posait la question de leur objectif (prévenir des problèmes d'alcool à l'âge adulte, ou déjà simplement prévenir les conséquences directes de l'alcoolisation chez les jeunes?).

(iii) Premier contact avec l'alcool, début de consommation régulière, et génération

Dans notre étude, nous avons mis en évidence une association significative entre l'âge de premier contact avec l'alcool et l'année de naissance des patients. (Sens de l'association : âge plus précoce chez les générations les plus récentes).

Ces résultats ne vont pas dans le sens de la littérature où l'âge de la première ivresse par exemple semble rester stable depuis 2000 (86) avec un âge moyen de 15,2 ans d'après l'enquête ESCAPAD (22) réalisée en 2011 auprès de 32349 adolescents.

On pourrait évoquer pour expliquer ces résultats un biais de mémorisation différent selon l'année de naissance, ou un biais de désirabilité sociale différent selon les générations.

En revanche, si le l'âge du premier verre semble rester stable, l'enquête ESCAPAD (16) rapporte une progression de l'usage régulier chez les jeunes de 18% entre 2008 et 2011 (10,5% vs 8,9%, $p < 0,001$). Dans notre échantillon, les patients débutant une consommation régulière précocement (avant 25 ans) perdaient moins vite le contrôle de leur consommation mais prenaient conscience plus tardivement d'avoir un problème avec l'alcool. Ces résultats sont une piste de réflexion éventuelle: certaines études pour avancer sur le débat cité dans le paragraphe précédent rapportent que la variable prédictive de problèmes d'alcool à l'âge adulte ne serait pas l'âge du premier verre mais l'âge de la prise régulière (57).

(iv) Perspectives : repérage et prévention

Les résultats de notre étude et les nouveaux modes de consommation décrits en introduction (dont le « *binge drinking* »), sont en faveur d'une réflexion sur le repérage précoce en consultation chez les plus jeunes adolescents, notamment déjà simplement pour prévenir les conséquences de l'alcoolisation des jeunes adolescents en terme de morbidité aigüe. (Des

données datant de 2011 du réseau Oscours rapportent que plus de 100000 passages aux urgences sont dus à des intoxications aiguës, dont près de 18000 concernant les 15-24 ans (17%).

Une étude (61) suggère de réaliser des interventions non stigmatisantes (87) avant 14 ans, compte tenu de l'étroitesse de la fenêtre d'intervention et des risques décrits. Un guide pratique (88) propose de poser chez les moins de 14 ans une question interrogeant le cercle amical et non directement l'enfant (« as-tu des amis qui... »). Un questionnaire de dépistage (DEP-ADO) a été développé au Québec (89) chez les jeunes de 11 à 18 ans mais il ne concerne pas que la consommation d'alcool. On pourrait également faire la proposition de systématiquement poser une question sur l'alcool à l'occasion d'un test « TSTS » (90), test validé pour repérer un mal-être chez l'adolescent. Mais il faudrait la développer et en effectuer la validation, tout en ayant une réflexion préalable sur l'écueil d'une surmédicalisation, sur les représentations de l'alcool chez les jeunes adolescents, et en tenant compte des particularités de cette période complexe (maturation vers l'âge adulte, recherche des limites).

5.4.2. Délai de la perte de contrôle de la consommation

On pourrait tout d'abord revenir sur le choix arbitraire du choix d'un cut-off à 5 ans pour définir les deux groupes de l'analyse (délai « précoce » vs « tardif »). Cependant, les résultats en gardant le caractère quantitatif de la variable [APPENDICE 6] sont globalement similaires.

Les variables significativement associées au délai rapide de perte de contrôle en analyse multivariée sont l'existence d'une période d'inactivité dans les 5 ans, le fait d'avoir eu au moins une consultation chez le psychiatre, un âge de début de prise régulière après 25 ans, et une année de naissance postérieure à 1974. Compte tenu du design rétrospectif, il est difficile d'interpréter ces résultats, notamment en terme de causalité. L'existence d'une « période d'inactivité dans les 5 ans » est peut-être une conséquence indirecte d'une perte de contrôle rapide. Il est difficile de formuler des hypothèse quant à la variable « consultation chez le psychiatre » dont nous ne disposons pas d'information sur son antériorité ou non à la perte de contrôle. Rappelons également qu'il ne faut pas exclure en statistique qu'une association significative peut être due au hasard.

Cependant, l'association à ces deux variables assez « indirectes » permet de nous amener à réfléchir sur le repérage par le médecin généraliste des patients ayant un problème d'alcool, première étape pour envisager un soutien et une prise en charge au patient, dont le motif de consultation n'est que rarement une demande en rapport avec l'alcool. Les études estiment que 20% des patients qui consultent un médecin généraliste ont un problème avec l'alcool (91). Pour en revenir à la variable « consultation chez le psychiatre », il faut par exemple pour le médecin savoir évoquer un problème d'alcool devant de nombreux motifs de consultation : trouble du sommeil, difficultés conjugales, anxiété (mais également hypertension artérielle, pyrosis, passage aux urgences...etc).

Dans notre échantillon (patients ayant tous un problème avec l'alcool et acceptant de participer à un essai clinique impliquant un suivi rapproché pendant un an), il est intéressant de rappeler certains résultats : seuls 179 patients (59%) ont déclaré avoir déjà consulté pour leurs problèmes d'alcool avant l'inclusion dans l'étude, bien que 282 (94,6%) d'entre eux aient un médecin traitant déclaré.

5.4.3. Délai de prise de conscience d'avoir un problème avec l'alcool

Nous pouvons tout d'abord revenir sur le choix arbitraire de la définition. Nous aurions pu faire un autre choix, par exemple définir le délai de prise de conscience comme la durée de transition entre l'âge de prise régulière et l'âge de la prise de conscience. Cependant, pour rester dans l'esprit « pragmatique » de l'étude Bacloville, nous avons fait le choix de considérer le seuil « à problème » comme étant celui de la perte de contrôle. Et comme pour le délai de perte de contrôle, les résultats restent similaires en gardant le caractère quantitatif de la variable ([APPENDICE 7]).

Pour rappel, notre étude a retrouvé une association statistiquement significative entre une prise de conscience rapide et l'exposition à des antécédents familiaux, un âge de début de consommation régulière après 25 ans, et une consommation sur le lieu de travail. Comme précédemment, toute interprétation des résultats se doit d'être prudente.

Cette réflexion sur la prise de conscience nous amène à évoquer le concept du « déni », construction partiellement inconsciente qui vise à gérer l'angoisse générée par la prise de conscience d'un problème difficilement acceptable. Le déni est souvent décrit comme un mode de défense dont la finalité est de réduire l'angoisse (92). Il ne s'agit pas d'une négation mais plutôt d'une organisation du monde et de sa perception pour tenter d'aller mieux.

Dans l'essai, les patients ont mis en moyenne 3,9 années (ET=5,4) à prendre conscience d'avoir perdu le contrôle de leur consommation.

Le médecin généraliste par un repérage précoce et par une intervention adaptée au stade de motivation du patient est au cœur de la prise en charge. Les études estiment que seuls 20% des patients ayant un problème d'alcool se situent au stade de « l'action » dans les six stades définis par Prochaska et DiClemente (70).

Une étude rapportait en 2001 (93) que les médecins avaient tendance à n'interroger que les patients de sexe masculin, de plus de 40 ans, appartenant à des groupes sociaux donnés, et rarement les jeunes, les femmes, les soignants, les cadres.

Nous avons présenté en [APPENDICE 8] des questionnaires standardisés qui peuvent être une aide.

La variable « boire sur son lieu de travail » était également associée significativement à une prise de conscience plus rapide. Encore une fois, nous sommes limités pour l'interprétation car confrontés à un problème de temporalité et à l'existence possible de facteurs de confusion. Cette variable pourrait être une nouvelle piste de réflexion quant aux questions à poser lors du repérage précoce en consultation (les questionnaires DETA ou FACE [APPENDICE 8] contiennent par exemple déjà une question sur la consommation d'alcool le matin), mais elle nécessiterait d'être évaluée.

5.5. Analyse des trajectoires : perspectives

Les outils statistiques utilisés notamment pour réaliser les graphiques des trajectoires des patients (package « TraMineR » dans R) auraient pu être utilisés pour définir différentes « classes » de patients, en réalisant par exemple une analyse de séquences et regroupant les patients suivant des trajectoires proches. Ces analyses n'ont pas été réalisées, car l'installation d'une alcoolo-dépendance ou de problèmes avec l'alcool comme on l'a vu est un phénomène complexe, dynamique et d'origine multifactorielle, que l'analyse d'une succession d'étapes ne saurait à elle seule appréhender. Cependant, cette possibilité pose la question de l'intérêt et des limites des classifications. Celles-ci sont bien-sûr utiles pour appréhender des phénomènes complexes et tenter d'en simplifier l'approche et la compréhension. Les classifications ont également un intérêt dans le cadre nosologique (permettre aux cliniciens de « parler de la même chose »), ou encore dans le domaine de la recherche (harmonisation par

exemple des critères d'inclusion ou critères de jugement des études pour en faciliter la comparaison ou leur inclusion future dans des méta-analyses). En dehors de ces domaines, il faut se demander si définir une typologie a un sens et un intérêt pour le patient (« *Chaque individu est, en un certain sens, comme tous les autres, comme certains autres, comme nul autre* » (Kluckhohn & Murray, 1953). Les descriptions et analyses qui ont été réalisées ici sont surtout le fruit d'un travail exploratoire : l'objectif principal était d'analyser plus finement qui étaient les patients inclus dans l'essai Bacloville, et les résultats issus des analyses multivariées ont surtout pour but de formuler des hypothèses pour d'éventuels sujets de recherche ultérieurs ; on pourrait imaginer une application aux futurs résultats de l'essai en ajoutant à la séquence d'évènements décrite une transition vers l'état « réponse au baclofène », et ainsi définir - par exemple - une typologie de répondeurs au baclofène.

6. Conclusion

Ce travail a permis de décrire les trajectoires de consommation des patients inclus dans l'essai Bacloville. Nos résultats concernant l'âge du premier contact avec l'alcool dans notre échantillon sont cohérents avec les données de la littérature (association retrouvée de façon significative avec des antécédents familiaux d'alcoolisme et des traumatismes dans l'enfance). Les résultats concernant les conséquences (craving plus important, trajectoires de consommation) confirment également certaines données précédentes bien que des études prospectives soient nécessaires pour affirmer le caractère causal des associations retrouvées. Cependant, dans un contexte d'alcoolisation des jeunes émergent avec de nouveaux phénomènes comme le « binge drinking », ces résultats sont en faveur d'une réflexion sur le repérage précoce en consultation chez les plus jeunes adolescents.

Ce travail a également permis d'explorer d'autres pistes notamment les facteurs associés à une prise de conscience chez les patients de l'essai. Les analyses des trajectoires de consommation correspondent à un travail exploratoire et pourraient être encore développées plus finement. Elles ouvrent cependant des perspectives notamment pour la recherche future de typologies de répondeurs au baclofène.

Bibliographie

1. Jellinek EM. Alcohol problems dissected. Soc Action (New York N Y). 1945;11(3):5-34.
2. Edwards G, Gross MM. Alcohol dependence: provisional description of a clinical syndrome. Br Med J. 1976;1(6017):1058-61.
3. Malone SM, Taylor J, Marmorstein NR, McGue M, Iacono WG. Genetic and environmental influences on antisocial behavior and alcohol dependence from adolescence to early adulthood. Dev Psychopathol. 2004;16(4):943-66.
4. Edenberg HJ, Foroud T. The genetics of alcoholism: identifying specific genes through family studies. Addict Biol. 2006;11(3-4):386-96.
5. Edenberg HJ. Genes contributing to the development of alcoholism: an overview. Alcohol Res. 2012;34(3):336-8.
6. Baer JS. Student factors: understanding individual variation in college drinking. J Stud Alcohol Suppl. 2002(14):40-53.
7. Dawson DA, Grant BF, Chou SP, Pickering RP. Subgroup variation in U.S. drinking patterns: results of the 1992 national longitudinal alcohol epidemiologic study. J Subst Abuse. 1995;7(3):331-44.
8. Recommandations de la SFA 2003 - Les mésusages d'alcool en dehors de la dépendance. Usage à risque - Usage nocif. *Alcoologie et Addictologie*. 2003;25 (4S):1S-92S.
9. OMS. *International guide for monitoring alcohol consumption and related harm*. 2000.
10. Skinner HA. Spectrum of drinkers and intervention opportunities. CMAJ. 1990;143(10):1054-9.
11. Regier DA, Kuhl EA, Kupfer DJ. The DSM-5: Classification and criteria changes. World Psychiatry. 2013;12(2):92-8.
12. Roehr B. American Psychiatric Association explains DSM-5. BMJ. 2013;346:f3591.
13. Babor TF, Hofmann M, DelBoca FK, Hesselbrock V, Meyer RE, Dolinsky ZS, et al. Types of alcoholics, I. Evidence for an empirically derived typology based on indicators of vulnerability and severity. Arch Gen Psychiatry. 1992;49(8):599-608.
14. Lesch OM, Riegler A, Gutierrez K, Hertling I, Ramskogler K, Semler B, et al. The European acamprosate trials: conclusions for research and therapy. J Biomed Sci. 2001;8(1):89-95.
15. Beck, Richard. La consommation d'alcool en France. Presse Med. 2014.
16. Spilka, Nezet L, Tovar. Les drogues à 17 ans: premiers résultats de l'enquête ESCAPAD 2011. Tendances. 2012:1-4.
17. Legleye S, Spilka S, Nézet OL, Hassler C, Choquet M. Alcool, tabac et cannabis à 16 ans. Tendances; 2009.
18. Séries statistiques - Alcool [Internet]. 2009. Available from: <http://www.ofdt.fr>.
19. L'alcool, toujours un facteur de risque majeur pour la santé en France. BEH 7 mai 2013; 2013.
20. Anderson, Gual, Colom. Alcohol and Primary Health Care: Clinical Guidelines on Identification and Brief Interventions. Department of Health of the Government of Catalonia: Barcelona. 2005.
21. P A. Alcohol and Primary Health Care: Clinical Guidelines on Identification and Brief Interventions. In: Gual A. CJ, editor.: Department of Health of the Government of Catalonia: Barcelona.; 2005.
22. S S, O LN, ML T. Les drogues à 17 ans: premiers résultats de l'enquête ESCAPAD 2011. Tendances; 2012. p. 1-4.
23. Heinz A, Siessmeier T, Wrase J, Buchholz HG, Gründer G, Kumakura Y, et al. Correlation of alcohol craving with striatal dopamine synthesis capacity and D2/3 receptor availability: a combined [18F]DOPA and [18F]DMFP PET study in detoxified alcoholic patients. Am J Psychiatry. 2005;162(8):1515-20.
24. Oslin DW, Cary M, Slaymaker V, Collieran C, Blow FC. Daily ratings measures of alcohol craving during an inpatient stay define subtypes of alcohol addiction that predict subsequent risk for resumption of drinking. Drug Alcohol Depend. 2009;103(3):131-6.

25. Shadel WG, Niaura R, Brown RA, Hutchison KE, Abrams DB. A content analysis of smoking craving. *J Clin Psychol.* 2001;57(1):145-50.
26. WHO. The craving for alcohol; a symposium by members of the WHO expert committee on mental health and on alcohol. *Q J Stud Alcohol;* 1955. p. 34-66.
27. Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Colombo G, Gessa GL, Gasbarrini G. Ability of baclofen in reducing alcohol craving and intake: II--Preliminary clinical evidence. *Alcohol Clin Exp Res.* 2000;24(1):67-71.
28. Skinner MD, Aubin HJ. Craving's place in addiction theory: contributions of the major models. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010;34(4):606-23.
29. Addolorato G, Abenavoli L, Leggio L, Gasbarrini G. How many cravings? Pharmacological aspects of craving treatment in alcohol addiction: a review. *Neuropsychobiology.* 2005;51(2):59-66.
30. Saladin ME, Gray KM, Carpenter MJ, LaRowe SD, DeSantis SM, Upadhyaya HP. Gender differences in craving and cue reactivity to smoking and negative affect/stress cues. *Am J Addict.* 2012;21(3):210-20.
31. Sonne SC, Back SE, Diaz Zuniga C, Randall CL, Brady KT. Gender differences in individuals with comorbid alcohol dependence and post-traumatic stress disorder. *Am J Addict.* 2003;12(5):412-23.
32. Papachristou H, Nederkoorn C, Corstjens J, Jansen A. The role of impulsivity and perceived availability on cue-elicited craving for alcohol in social drinkers. *Psychopharmacology (Berl).* 2012;224(1):145-53.
33. Greenfield SF, Hufford MR, Vagge LM, Muenz LR, Costello ME, Weiss RD. The relationship of self-efficacy expectancies to relapse among alcohol dependent men and women: a prospective study. *J Stud Alcohol.* 2000;61(2):345-51.
34. Zilberman ML, Tavares H, Hodgins DC, el-Guebaly N. The impact of gender, depression, and personality on craving. *J Addict Dis.* 2007;26(1):79-84.
35. Kouri EM, McCarthy EM, Faust AH, Lukas SE. Pretreatment with transdermal nicotine enhances some of ethanol's acute effects in men. *Drug Alcohol Depend.* 2004;75(1):55-65.
36. Cho S, Ku J, Park J, Han K, Lee H, Choi YK, et al. Development and verification of an alcohol craving-induction tool using virtual reality: craving characteristics in social pressure situation. *Cyberpsychol Behav.* 2008;11(3):302-9.
37. Tiffany ST, Wray JM. The clinical significance of drug craving. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1248:1-17.
38. Baclofène, un traitement controversé de l'alcoolodépendance. *Revue du Praticien;* 2011.
39. Knapp DJ, Overstreet DH, Breese GR. Baclofen blocks expression and sensitization of anxiety-like behavior in an animal model of repeated stress and ethanol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007;31(4):582-95.
40. Drake RG, Davis LL, Cates ME, Jewell ME, Ambrose SM, Lowe JS. Baclofen treatment for chronic posttraumatic stress disorder. *Ann Pharmacother.* 2003;37(9):1177-81.
41. Ameisen O. Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen: a self-case report of a physician. *Alcohol Alcohol.* 2005;40(2):147-50.
42. Ameisen O. High-dose baclofen for suppression of alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011;35(5):845-6; author reply 7.
43. Ameisen O. Baclofen: what's in a word? A world of difference. *Alcohol Alcohol.* 2011;46(4):503; author reply 4.
44. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Bedogni G, Caputo F, et al. Dose-response effect of baclofen in reducing daily alcohol intake in alcohol dependence: secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Alcohol.* 2011;46(3):312-7.
45. Babor TF. Treatment for persons with substance use disorders: mediators, moderators, and the need for a new research approach. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2008;17 Suppl 1:S45-9.
46. Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Domenicali M, Bernardi M, Janiri L, et al. Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study. *Alcohol Alcohol.* 2002;37(5):504-8.

47. Rigal L, Alexandre-Dubroeuq C, de Beaurepaire R, Le Jeunne C, Jaury P. Abstinence and 'low-risk' consumption 1 year after the initiation of high-dose baclofen: a retrospective study among 'high-risk' drinkers. *Alcohol Alcohol*. 2012;47(4):439-42.
48. Dawson DA. The link between family history and early onset alcoholism: earlier initiation of drinking or more rapid development of dependence? *J Stud Alcohol*. 2000;61(5):637-46.
49. Hill SY, Shen S, Lowers L, Locke J. Factors predicting the onset of adolescent drinking in families at high risk for developing alcoholism. *Biol Psychiatry*. 2000;48(4):265-75.
50. Weichold K, Wiesner MF, Silbereisen RK. Childhood predictors and mid-adolescent correlates of developmental trajectories of alcohol use among male and female youth. *J Youth Adolesc*. 2014;43(5):698-716.
51. Rothman EF, Edwards EM, Heeren T, Hingson RW. Adverse childhood experiences predict earlier age of drinking onset: results from a representative US sample of current or former drinkers. *Pediatrics*. 2008;122(2):e298-304.
52. Handley ED, Chassin L. Alcohol-specific parenting as a mechanism of parental drinking and alcohol use disorder risk on adolescent alcohol use onset. *J Stud Alcohol Drugs*. 2013;74(5):684-93.
53. DeWit DJ, Adlaf EM, Offord DR, Ogborne AC. Age at first alcohol use: a risk factor for the development of alcohol disorders. *Am J Psychiatry*. 2000;157(5):745-50.
54. Cheadle JE, Whitbeck LB. Alcohol use trajectories and problem drinking over the course of adolescence: a study of north american indigenous youth and their caretakers. *J Health Soc Behav*. 2011;52(2):228-45.
55. Liang W, Chikritzhs T. Age at first use of alcohol predicts the risk of heavy alcohol use in early adulthood: A longitudinal study in the United States. *Int J Drug Policy*. 2014.
56. Morean ME, Kong G, Camenga DR, Cavallo DA, Connell C, Krishnan-Sarin S. First Drink to First Drunk: Age of Onset and Delay to Intoxication Are Associated with Adolescent Alcohol Use and Binge Drinking. *Alcohol Clin Exp Res*. 2014.
57. Guttmannova K, Bailey JA, Hill KG, Lee JO, Hawkins JD, Woods ML, et al. Sensitive periods for adolescent alcohol use initiation: predicting the lifetime occurrence and chronicity of alcohol problems in adulthood. *J Stud Alcohol Drugs*. 2011;72(2):221-31.
58. Siegmund S, Vengeliene V, Singer MV, Spanagel R. Influence of age at drinking onset on long-term ethanol self-administration with deprivation and stress phases. *Alcohol Clin Exp Res*. 2005;29(7):1139-45.
59. Pitkänen T, Lyyra AL, Pulkkinen L. Age of onset of drinking and the use of alcohol in adulthood: a follow-up study from age 8-42 for females and males. *Addiction*. 2005;100(5):652-61.
60. Maimaris W, McCambridge J. Age of first drinking and adult alcohol problems: systematic review of prospective cohort studies. *J Epidemiol Community Health*. 2014;68(3):268-74.
61. Wittchen HU, Behrendt S, Höfler M, Perkonig A, Lieb R, Bühringer G, et al. What are the high risk periods for incident substance use and transitions to abuse and dependence? Implications for early intervention and prevention. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2008;17 Suppl 1:S16-29.
62. Behrendt S, Wittchen HU, Höfler M, Lieb R, Beesdo K. Transitions from first substance use to substance use disorders in adolescence: is early onset associated with a rapid escalation? *Drug Alcohol Depend*. 2009;99(1-3):68-78.
63. Jacob T, Koenig LB, Howell DN, Wood PK, Haber JR. Drinking trajectories from adolescence to the fifties among alcohol-dependent men. *J Stud Alcohol Drugs*. 2009;70(6):859-69.
64. Huh J, Huang Z, Liao Y, Pentz M, Chou CP. Transitional life events and trajectories of cigarette and alcohol use during emerging adulthood: latent class analysis and growth mixture modeling. *J Stud Alcohol Drugs*. 2013;74(5):727-35.
65. Casswell S, Pledger M, Pratap S. Trajectories of drinking from 18 to 26 years: identification and prediction. *Addiction*. 2002;97(11):1427-37.
66. Bennett ME, McCrady BS, Johnson V, Pandina RJ. Problem drinking from young adulthood to adulthood: patterns, predictors and outcomes. *J Stud Alcohol*. 1999;60(5):605-14.
67. Windle M, Mun EY, Windle RC. Adolescent-to-young adulthood heavy drinking trajectories and their prospective predictors. *J Stud Alcohol*. 2005;66(3):313-22.
68. Skinner HA, Sheu WJ. Reliability of alcohol use indices. The Lifetime Drinking History and the MAST. *J Stud Alcohol*. 1982;43(11):1157-70.

69. Jacob T, Bucholz KK, Sartor CE, Howell DN, Wood PK. Drinking trajectories from adolescence to the mid-forties among alcohol dependent males. *J Stud Alcohol*. 2005;66(6):745-55.
70. Prochaska JO, Velicer WF. The transtheoretical model of health behavior change. *Am J Health Promot*. 1997;12(1):38-48.
71. Anton RF, Moak DH, Latham P. The Obsessive Compulsive Drinking Scale: a self-rated instrument for the quantification of thoughts about alcohol and drinking behavior. *Alcohol Clin Exp Res*. 1995;19(1):92-9.
72. Chignon JM, Jacquesy L, Mennad M, Terki A, Huttin F, Martin P, et al. [Self-assessment questionnaire of alcoholic craving (ECCA Questionnaire: Behavior and Cognition in Relation to Alcohol: French translation and validation of the Obsessive-Compulsive Drinking Scale]. *Encephale*. 1998;24(5):426-34.
73. Leplège A, Ecosse E, Verdier A, Perneger TV. The French SF-36 Health Survey: translation, cultural adaptation and preliminary psychometric evaluation. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(11):1013-23.
74. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-70.
75. Lépine JP, Godchau M, Brun P, Lempérière T. [Evaluation of anxiety and depression among patients hospitalized on an internal medicine service]. *Ann Med Psychol (Paris)*. 1985;143(2):175-89.
76. Razavi, Delvaud. Validation de la version française du HADS dans une population de patients cancéreux hospitalisés. *Rev Psychol Appl*. 1989:295-307.
77. Dawson DA, Goldstein RB, Chou SP, Ruan WJ, Grant BF. Age at first drink and the first incidence of adult-onset DSM-IV alcohol use disorders. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008;32(12):2149-60.
78. Behrendt S, Wittchen HU, Höfler M, Lieb R, Low NC, Rehm J, et al. Risk and speed of transitions to first alcohol dependence symptoms in adolescents: a 10-year longitudinal community study in Germany. *Addiction*. 2008;103(10):1638-47.
79. Johnson BA, Cloninger CR, Roache JD, Bordnick PS, Ruiz P. Age of onset as a discriminator between alcoholic subtypes in a treatment-seeking outpatient population. *Am J Addict*. 2000;9(1):17-27.
80. Jacob T, Seilhamer RA, Bargeil K, Howell DN. Reliability of Lifetime Drinking History among alcohol dependent men. *Psychol Addict Behav*. 2006;20(3):333-7.
81. HILL AB. THE ENVIRONMENT AND DISEASE: ASSOCIATION OR CAUSATION? *Proc R Soc Med*. 1965;58:295-300.
82. Toumbourou JW, Stockwell T, Neighbors C, Marlatt GA, Sturge J, Rehm J. Interventions to reduce harm associated with adolescent substance use. *Lancet*. 2007;369(9570):1391-401.
83. H.A. S. Alcohol Dependence Scale (ADS): User's guide. In: J.L. H, editor. Toronto, Canada: Addiction Research Foundation; 1984.
84. Alati R, Al Mamun A, Williams GM, O'Callaghan M, Najman JM, Bor W. In utero alcohol exposure and prediction of alcohol disorders in early adulthood: a birth cohort study. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(9):1009-16.
85. Warner LA, White HR. Longitudinal effects of age at onset and first drinking situations on problem drinking. *Subst Use Misuse*. 2003;38(14):1983-2016.
86. F B. La consommation d'alcool en France. In: J-B R, editor.: Presse Med; 2014.
87. Lubman DI, Hides L, Yücel M, Toumbourou JW. Intervening early to reduce developmentally harmful substance use among youth populations. *Med J Aust*. 2007;187(7 Suppl):S22-5.
88. NIAAA. Alcohol Screening and Brief Intervention for Youth | A Practitioner's Guide. 2010.
89. Landry, Guyon. Évaluation de la toxicomanie chez les adolescents. Développement et validation d'un instrument. *Alcoologie et Addictologie*. 2002;24(1):7-13.
90. Binder. Dépister les conduites suicidaires des adolescents. Conception d'un test et validation de son usage (I) et (II). *Rev Prat Med Gen*. 2004;18(650/651):576-80.
91. Anderson, Gual. Alcool et médecine générale. Recommandations cliniques pour le repérage précoce et les interventions brèves. 2008;141:22-41.
92. Charon, Woensel V. Le déni, symptôme de l'alcoolisme. *Revue de la Médecine Générale*. 2000;170.
93. Kaner EF, Heather N, Brodie J, Lock CA, McAvoy BR. Patient and practitioner characteristics predict brief alcohol intervention in primary care. *Br J Gen Pract*. 2001;51(471):822-7.

APPENDICE 1

Extrait de l'article :

Ameisen O. Baclofen: what's in a word? A world of difference. Alcohol Alcohol. 2011;46(4):503; author reply .

Dear Editor,

The paper by Addolorato *et al.* (2011) attributes to me and to Dr William Bucknam a hypothesis that neither of us has advanced. Addolorato *et al.* write:

« However, anecdotal reports have hypothesized the ability of high doses of baclofen (up to 140 and 270 mg/day) to *reduce* alcohol craving and consumption (Ameisen, 2005a; Bucknam, 2007) ».

My 2005 paper and Bucknam's (2007) paper expressly advance a very different hypothesis, that baclofen at higher doses can *suppress*, which is to say, eliminate, alcohol craving and uncontrolled alcohol consumption.
[...]

APPENDICE 2.

Critères d'inclusion et non inclusion de l'essai Bacloville

Critères d'inclusion

- Tout patient majeur de 18 à 65 ans consultant de son plein gré pour un problème d'alcool (consommation d'alcool à haut risque durant les trois derniers mois selon les normes OMS : c'est-à-dire : chez la femme plus de 40g par jour ou 280g par semaine ou plus de 40g en une fois ; chez l'homme plus de 60g par jour ou 420g par semaine ou plus de 60g en une fois) et exprimant le désir d'être abstinent ou d'avoir une consommation normale
- Incluant les patientes en âge de procréer (mais prenant une contraception efficace).
- Volontaire pour participer à l'essai et ayant donné son consentement écrit après information appropriée.
- Non sevré ou sevré depuis moins d'un mois.
- N'ayant pas pris de traitements ayant l'AMM pour le maintien de l'abstinence (acamprosate ((Aotal®), naltrexone (Revia®)) et la prévention des rechutes (disulfiram (Espanal®)) depuis au moins 15 jours.
- Patient informé par rapport à la conduite de véhicules (motorisés ou non), à l'utilisation de machines (y compris lors d'usage domestique ou des loisirs) et à l'exécution des tâches nécessitant attention et précision.

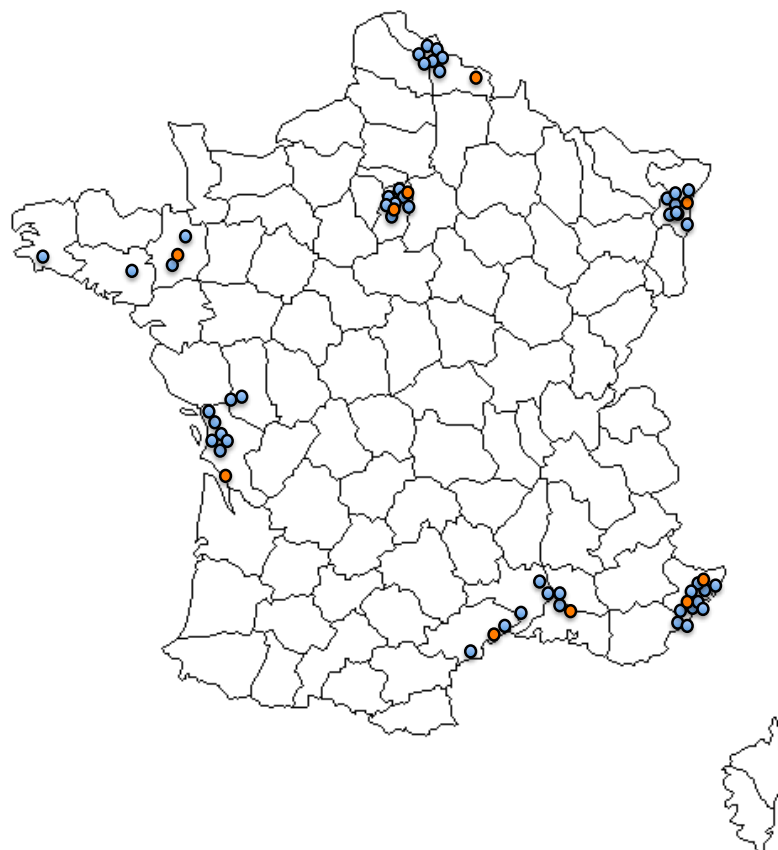
Critères de non-inclusion

- Patient sous baclofène ou ayant pris du baclofène.
- Patiente enceinte, allaitante, ou en âge de procréer en l'absence de contraception efficace.
- Patient ayant une porphyrie.
- Patient ayant une maladie de Parkinson.
- Patient ayant une pathologie psychiatrique grave (psychose, notamment schizophrénie et troubles bipolaires) pouvant compromettre l'observance.
- Patient ayant une pathologie somatique grave.
- Patient sans domicile fixe.
- Patient sans couverture sociale.



- Patient en injonction thérapeutique.
- Patient en incapacité majeure (tutelle/curatelle)
- Patient incapable de tenir correctement le carnet de suivi, ne pouvant s'engager à un an de suivi.
- Patient présentant une contre-indication à la prise de baclofène (intolérance au gluten en raison de la présence d'amidon de blé)

APPENDICE 3.

Répartition géographique des médecins investigateurs de l'étude Bacloville



Légende

-  Médecin investigateur
-  Investigateur coordonnateur

APPENDICE 4

Questionnaire EpiBaclo

Madame, Monsieur,

Vous avez accepté de participer à un essai clinique visant à évaluer le baclofène. Votre collaboration, via ce questionnaire, est extrêmement précieuse pour préciser l'efficacité de ce traitement et pour nous aider à déterminer les caractéristiques des personnes qu'il pourra aider. Au nom de l'équipe de recherche, je vous remercie de bien vouloir remplir ce questionnaire et de le **REMETTRE A VOTRE MEDECIN LORS DE VOTRE PROCHAINE CONSULTATION**. Je vous rappelle que vos réponses sont anonymes. Si certaines questions vous posent problème, vous pouvez en parler avec votre médecin ou me contacter. Surtout n'hésitez pas à ajouter un commentaire à côté d'une de vos réponses ou à la fin du questionnaire. Bien cordialement, Dr Rigal

Quelle est la date du jour ? |_|_|/|_|_|/|_|_| JJ/MM/AA

Nous allons commencer par des questions générales sur vous et votre environnement :

Quel est votre sexe ? |_| Masculin |_| Féminin

Quels sont votre mois et année de naissance ? |_|_|/|_|_| MM/AAAA

Quelle est votre nationalité ?

Où êtes-vous né(e) ?

Ville (Précisez le pays si naissance à l'étranger) :

Département : |_|_|

Quelle est votre langue maternelle ?

Quelle était la profession exercée par votre mère quand vous aviez 16 ans ? (donner une formulation précise du secteur d'activité, de l'emploi et de la qualification ; précisez si femme au foyer)
.....

Quelle était la profession exercée par votre père quand vous aviez 16 ans ? (donner une formulation précise du secteur d'activité, de l'emploi et de la qualification)
.....

Etes-vous en couple ? |_| Oui |_| Non |_| Si oui, habitez-vous ensemble ? |_| Oui |_| Non |_|

Etes-vous ? |_| marié(e) |_| sous le régime du pacs |_| veuf(ve) |_| union libre |_| séparé(e) |_| divorcé(e) |_| célibataire

Avez-vous des enfants ? Si oui, combien ?

Si oui, quel est l'âge :

- du plus jeune |_|_| ans - du plus âgé |_|_| ans

Comment percevez-vous votre santé ?

68

Quels sont les revenus mensuels nets de votre foyer (ou vos propres revenus si vous vivez seul(e) ?

☐ moins de 1000 € ☐ entre 1000 et 1500 € ☐ entre 1500 et 2000 €

☐ entre 2000 et 2500 € ☐ entre 2500 et 3000 € ☐ entre 4500 et 5000 € ☐ plus de 5000 €

Percevez-vous des allocations ?

- adulte handicapé ☐ Oui ☐ Non

- invalidité ☐ Oui ☐ Non

- le RSA (revenu de solidarité active) ? ☐ Oui ☐ Non

Combien de personnes vivent sur ces revenus ?

- de plus de 18 ans personnes

- de 18 ans ou moins personnes

Actuellement pour le foyer, diriez-vous plutôt que financièrement :

- Vous êtes très à l'aise ☐ Oui ☐ Non Ca va - ☐ Oui ☐ Non C'est juste, il faut faire attention ☐ Oui ☐ Non - Vous n'y arrivez pas ☐ Oui ☐ Non

Les questions suivantes portent sur vos études et votre travail.

Quel est votre niveau d'étude (dernière classe ou niveau atteint) ?

☐ non scolarisé(e) ☐ école primaire ☐ 5ème de Collège d'enseignement général ☐ 3ème de Collège d'enseignement général ☐ classe préparatoire à l'apprentissage ☐ terminale de Lycée d'Enseignement Professionnel ☐ terminale de Lycée d'enseignement général ☐ études supérieures

A quel âge avez-vous fini votre scolarité ? ans

Quel est votre diplôme le plus élevé ?

☐ Certificat d'études primaires ☐ CAP ☐ BEPC ou brevet des Collèges ☐ BEP, Bac Professionnel

☐ Baccalauréat ☐ Enseignement supérieur technique de niveau BTS ou DUT ☐ Enseignement supérieur de niveau Licence ou inférieur ☐ Enseignement supérieur de niveau supérieur à la Licence ☐ Autre enseignement supérieur – ☐ Autre diplôme – Pouvez-vous préciser :

.....

☐ aucun diplôme

Actuellement, avez-vous un emploi ? ☐ Oui ☐ Non (passer le premier cadre grisé et aller à celui d'après, intitulé « SI VOUS N'AVEZ PAS D'EMPLOI ACTUELLEMENT »)

SI VOUS AVEZ UN EMPLOI ACTUELLEMENT

Quel est votre statut d'emploi ?

☐ salarié en contrat fixe (CDI ou fonctionnaire) ☐ titulaire d'un CDD ☐ intérimaire ☐ autre précisez :

.....

Travaillez-vous ? ☐ à temps plein ☐ à temps partiel

A combien estimez-vous votre temps hebdomadaire de travail ? ☐ ☐ heures par semaine

Aimeriez-vous travailler davantage ou au contraire moins ?

☐ plus ☐ un peu plus ☐ ni l'un ni l'autre ☐ un peu moins ☐ moins

Etes-vous globalement satisfait de votre vie professionnelle ?

☐ pas du tout ☐ un peu ☐ moyennement ☐ plutôt ☐ complètement

Etes-vous stressé par votre travail ? ☐ pas du tout ☐ un peu ☐ moyennement ☐ plutôt ☐ énormément

Diriez-vous que votre travail est pénible physiquement ?

☐ pas du tout ☐ un peu ☐ moyennement ☐ plutôt ☐ très

Etes-vous satisfait(e) de la qualité de vos relations avec vos collègues de travail

☐ très satisfait(e) ☐ plutôt satisfait(e) ☐ plutôt insatisfait(e) ☐ insatisfait(e)

Au cours des 5 dernières années, avez-vous connu une période d'inactivité ou de chômage (en dehors de la retraite et du statut d'étudiant) ? ☐ Oui ☐ Non

Si oui, quelle a été la durée de cette période d'inactivité ou de chômage ? ☐ Moins d'un an ☐ Plus d'un an

Quelle est votre profession (ou votre dernière profession exercée si inactif) ? (donner une formulation précise du secteur d'activité, de l'emploi et de la qualification).....
.....

Quelle est la profession de votre conjoint(e) (ou quelle était la dernière profession exercée par votre conjoint(e)) ? (donner une formulation précise du secteur d'activité, de l'emploi et de la qualification).....
.....

Nous allons maintenant vous poser des questions qui concernent vos relations avec votre entourage.

Combien d'ami(e)s proches avez-vous (c'est-à-dire des personnes avec lesquelles vous vous sentez à l'aise, vous pouvez parler de choses personnelles ou que vous pouvez appeler pour demander de l'aide) ?

☐ aucun ☐ 1 ou 2 ☐ 3 à 5 ☐ 6 à 9 ☐ 10 ou plus

De combien de membres de votre famille vous sentez-vous proches ?

☐ aucun ☐ 1 ou 2 ☐ 3 à 5 ☐ 6 à 9 ☐ 10 ou plus

Combien de ces proches, amis ou membres de votre famille voyez-vous au moins une fois par mois ?

☐ aucun ☐ 1 ou 2 ☐ 3 à 5 ☐ 6 à 9 ☐ 10 ou plus

Etes-vous satisfait(e) de la qualité des relations avec les personnes de votre entourage (c'est-à-dire les personnes qui sont importantes pour vous actuellement) ?

☐ très satisfait(e) ☐ plutôt satisfait(e) ☐ plutôt insatisfait(e) ☐ insatisfait(e)

Plus précisément, êtes-vous satisfait(e) de la qualité de vos relations avec :

- votre famille proche : ☐ très satisfait(e) ☐ plutôt satisfait(e) ☐ plutôt insatisfait(e) ☐ insatisfait(e)

- vos amis : ☐ très satisfait(e) ☐ plutôt satisfait(e) ☐ plutôt insatisfait(e) ☐ insatisfait(e)

-votre voisinage : ☐ très satisfait(e) ☐ plutôt satisfait(e) ☐ plutôt insatisfait(e) ☐ insatisfait(e)

Ces derniers temps, diriez-vous que : 1 ☐ vous avez donné aux autres plus que vous n'avez reçu d'eux 2 ☐ vous avez donné autant que vous avez reçu 3 ☐ vous avez donné moins que vous avez reçu

Etes-vous membre de l'un ou l'autre des groupes suivants ?

- une association sportive, de loisirs, de détente ? Si oui, participez-vous de façon active ?
- une association professionnelle, une organisation syndicale ? Si oui, participez-vous de façon active ?
- un parti politique, un mouvement religieux ? Si oui, participez-vous de façon active ?
- une organisation s'occupant d'enfants (scouts, parents d'élèves, etc) Si oui, participez-vous de façon active ?
- une organisation humanitaire, d'entraide ? Si oui, participez-vous de façon active ?
- un autre groupe ? Si oui, participez-vous de façon active ?

Dans votre famille (en particulier vos parents), d'autres personnes que vous ont-elles (ou ont-elles eu) des problème d'alcool ? Si oui, pouvez-vous préciser lesquelles.....

Pratiquez-vous régulièrement une activité sportive ? ☐ Oui ☐ Non

Si oui, combien d'heures par semaine ? heures

Si oui, avez-vous débuté ou repris une activité récemment ?

Pratiquez-vous régulièrement une activité de loisir (autre que sportive) ? ☐ Oui ☐ Non

Avez-vous une mutuelle complémentaire ? ☐ Oui ☐ Non

Etes-vous couvert(e) par la Couverture Maladie Universelle (CMU) ? ☐ Oui ☐ Non

Avez-vous une prise en charge à 100 % pour une maladie particulière ? ☐ Oui ☐ Non

Si oui, précisez pour quelle maladie :
.....

Actuellement êtes-vous en :

- mi-temps thérapeutique ? ☐ Oui ☐ Non
- congé de longue durée (maladie) ? ☐ Oui ☐ Non
- invalidité ? ☐ Oui ☐ Non
- arrêt de travail ? ☐ Oui ☐ Non

Nous allons maintenant vous posez des questions sur l'histoire de votre consommation d' alcool.

A quel âge avez-vous eu :

Premier contact avec l'alcool ans

Première ivresse ans

Prise régulière ans

Perte de contrôle de sa consommation |__|__| ans

Première prise de conscience d'avoir un problème avec l'alcool ? |__|__| ans

Pensez-vous que votre consommation d'alcool soit en rapport avec des difficultés de votre vie (stress, difficultés ou traumatisme particulier..) ? |__| Oui |__| Non

Si oui, pouvez-vous préciser :

Nous allons vous poser des questions sur votre prise en charge antérieure.

Avez-vous déjà consulté pour vos problèmes d'alcool ? |__| Oui |__| Non

Si oui, indiquer la spécialité du professionnel, la durée de suivi, si vous êtes encore suivi actuellement et noter sur 10 l'aide que cela vous a apporté (par exemple psychiatre pendant 12 mois, oui c'est encore le cas actuellement, aide apportée est estimée à 5/10)

--
"

Avez-vous déjà pris les médicaments suivants ?

Aotal ou Acamprosate |__| Oui |__| Non

Revia ou Nalorex ou Naltrexone |__| Oui |__| Non

Espéral ou Disulfiram |__| Oui |__| Non

Avez-vous déjà fait des sevrages ou des cures à l'hôpital ou en clinique ? |__| Oui |__| Non

Si oui, combien ? |__||__|

Avez-vous déjà fait des post-cures ? |__| Oui |__| Non Si oui, combien ? |__||__|

Avez-vous déjà participé à des groupes de paroles d'une association d'anciens buveurs (par exemple les Alcooliques anonymes ou Vie libre) ? |__| Oui |__| Non

Si oui, pendant combien de mois (mettre 0 s'il n'y a pas eu de suivi mais que vous avez participé) ? |__||__| mois

Si oui, est-ce toujours le cas actuellement ? |__| Oui |__| Non Depuis combien d'années diriez-vous que vous avez une consommation excessive ? |__|__| années

Depuis le début de cette période, avez-vous connu des périodes d'abstinence de plus d'un mois ?

|__| Oui |__| Non (Passez le cadre grisé suivant)

Nous allons maintenant vous poser des questions sur votre suivi médical.

Avez-vous un médecin traitant ? |__| Oui |__| Non

Si oui, combien de fois l'avez-vous vu au cours de l'année écoulée ? |__|__| fois

Si oui, est-il au courant de vos problèmes d'alcool ? |__| Oui |__| Non

Avez-vous consulté aux urgences au cours de l'année écoulée ? |__| Oui |__| Non

Si oui, combien de fois ? |__|__| fois

Si oui, précisez pour quels motifs ?

Avez-vous consulté des spécialistes au cours de l'année écoulée ? ☐ Oui ☐ Non

Si oui, précisez pour le(s)quel(s), combien de fois et pour quel(s) motif(s) ? (par exemple, cardiologue (2 fois), pour suivi hypertension artérielle)

Nous allons maintenant vous posez des questions sur vos antécédents de santé.

Avez-vous déjà été hospitalisé pour un problème lié à l'alcool ? ☐ Oui ☐ Non

Avez-vous déjà été hospitalisé en hôpital psychiatrique ? ☐ Oui ☐ Non

Avez-vous déjà fait une tentative de suicide ? ☐ Oui ☐ Non

Avez-vous déjà consulté un psychiatre ? ☐ Oui ☐ Non

Avez-vous déjà consulté un psychologue ? ☐ Oui ☐ Non

Avez-vous subi des traumatisme ou des violences pendant l'enfance ou l'adolescence ? ☐ Oui ☐ Non

Si oui, pourriez-vous nous dire de quel ordre ?

.....

Nous allons maintenant vous poser des questions sur votre consommation actuelle d'alcool.

En semaine, A quelle heure vous levez-vous ? heures minutes

Buvez-vous le matin ? ☐ toujours ou presque ☐ parfois ☐ jamais ou presque

Vers quelle heure buvez-vous votre premier verre ? heures minutes

A quelle heure vous levez-vous ? heures minutes

Buvez-vous le matin ? ☐ toujours ou presque

Vers quelle heure buvez-vous votre premier verre ? heures minutes

En moyenne sur une semaine habituelle,

- Combien de jours du week-end buvez-vous ? sur 2 jours de week-end.

- Quand vous buvez le week-end, combien de verres en moyenne ? (on entend par verre une consommation telle que servie au café c'est-à-dire, environ, 1 verre de vin rouge ou blanc au comptoir, 1 demi de bière, 1 pastis ou 1 whisky simple au comptoir, 1 bolée de cidre, 1 coupe de champagne, 1 dose d'apéritif ou de digestif.)

verres par jour

- Combien de jours de semaine (hors week-end) buvez-vous ? sur 5 jours de semaine (hors

week-end) sur 5 jours de semaine

- Quand vous buvez en semaine, combien de verres en moyenne ? verres par jour

- Quand vous consommez de l'alcool, êtes-vous ivre ? ☐ Toujours ou presque ☐ Souvent ☐ Parfois

Comment consommez-vous de l'alcool habituellement ? ☐ Plutôt seul ☐ Plutôt accompagné ☐ Plutôt chez vous ☐ Plutôt hors de chez-vous

Vous arrive-t-il de consommer de l'alcool pendant vos horaires de travail (en dehors d'événement festif organisé) ? ☐ tous les jours ou presque ☐ une ou deux fois par semaine ☐ parfois ☐ jamais

Appréciez-vous le goût des boissons alcoolisées que vous consommez ? ☐ Oui ☐ Non

Où consommez-vous de l'alcool ? ☐ Plutôt chez vous ou au contraire ☐ au café

Si vous consommez plutôt au café, vous allez ☐ un peu toujours au même ou au contraire ☐ c'est très variable

Où achetez-vous de l'alcool ? ☐ Plutôt au même endroit ou au contraire ☐ c'est très variable

Habituellement est-ce ?

Au super/hyper marché ☐ Oui ☐ Non A la superette ou chez un commerçant du quartier ☐ Oui ☐ Non

Près de chez vous ☐ Oui ☐ Non Près de votre travail ☐ Oui ☐ Non Ailleurs ☐ Oui ☐ Non

Si oui, précisez :

☐ parfois ☐ jamais ou presque

☐ Jamais ou presque

☐ Indifféremment les deux ☐ Indifféremment les deux

Actuellement, - Vers quelle heure achetez-vous de l'alcool ? heures minutes

- Quel type d'alcool ?

- En quelle quantité ?

- Combien de fois par semaine par semaine

Actuellement, à combien situez-vous votre motivation pour arrêter de boire, entre 0 (pas de motivation) et 10 (motivation maximale imaginable)

Dans votre motivation pour arrêter de boire, quelle importance accordez-vous à chacun des

éléments suivants :

- Entourage familial proche Importance N°1 ☐ Majeure ☐ Moyenne ☐ Mineure ☐ Sans importance

- Santé court terme Importance N°1 ☐ Majeure ☐ Moyenne ☐ Mineure ☐ Sans importance

- Santé long terme Importance N°1 ☐ Majeure ☐ Moyenne ☐ Mineure ☐ Sans importance

- Travail Importance N°1 ☐ Majeure ☐ Moyenne ☐ Mineure ☐ Sans importance

- Problèmes avec la justice, la police ou la conduite automobile : Importance N°1 ☐ Majeure ☐ Moyenne ☐ Mineure ☐ Sans importance

- Peur d'être mêlé à des comportements violents (violence subie ou commise) ou des comportements à risque Importance N°1 ☐ Majeure ☐ Moyenne ☐ Mineure ☐ Sans importance

- Autres : Si ce n'est déjà fait, pouvez-vous préciser, l'élément N°1 (importance N°1) ou les autres éléments majeurs :

- Actuellement, à combien estimez-vous vos chances d'y parvenir, entre 0 (aucune chance) et 10 (vous êtes

certain(e) d'y arriver) ☐ ☐ ☐

Actuellement êtes-vous capable de ne pas boire un jour donné si vous l'avez décidé ? ☐ Très facilement ☐ Difficilement ☐ Impossible ☐ Facilement ☐ Très difficilement ☐ Je ne sais pas

Actuellement quand vous commencez à consommer de l'alcool, êtes-vous capable de vous arrêter ?

☐ Très facilement ☐ Difficilement ☐ Impossible ☐ Facilement ☐ Très difficilement

Actuellement pouvez-vous partager un moment festif sans boire ?

☐ Très facilement ☐ Difficilement ☐ Facilement ☐ Très difficilement

Terminons avec des questions sur votre consommation de tabac et autres toxiques.

Actuellement est-ce que vous fumez, ne serait-ce que de temps en temps ? ☐ régulièrement au moins une fois par jour ☐ une fois de temps en temps ☐ jamais

Combien fumez-vous par jour ?

cigarettes (en paquet ou roulées) par jour cigarillos par jour de pipes par jour cigares par jour

Pour chacune des drogues suivantes, pouvez-vous préciser si vous n'en avez jamais consommé, consommé plus ou moins de 10 fois et si vous en consommez encore actuellement de façon régulière en cochant la case correspondante :

Je vous remercie de votre participation.

Si vous souhaitez faire des commentaires ou ajouter des précisions, vous pouvez utiliser cet espace.

.....

APPENDICE 5

Construction d'un modèle pour le variable « craving », mesurée par le score OCDS

Les variables incluses dans le modèle étaient :

- l'âge du premier contact (« précoce » avant 15 ans) : variable avec laquelle une association était recherchée
- les variables associées de façon statistiquement significative à un âge de premier contact précoce avec l'alcool : antécédents familiaux d'alcoolisme, traumatismes subis pendant l'enfance ou l'adolescence, année de naissance.
- les variables associées au craving dans la littérature : le tabagisme (35) et le genre (30, 31).

Variables associées au craving: analyse multivariée

	Coefficient β	Ecart-type	p-value
Antécédents familiaux d'alcoolisme	1.6	0.96	0.09
Traumatismes subis pendant l'enfance ou l'adolescence	0.8	0.9	0.4
Age du premier contact avant 15 ans	2.4	0.92	0.01
Année de naissance du patient			
<1959	-	-	
[1959-1967]	3.3	1.3	0.01
[1968-1973]	3.2	1.3	0.02
>1973	5.2	1.4	<0.001
Tabagisme	-0.3		0.8
Sexe masculin	-1.5	0.9	0.13

APPENDICE 6

Facteurs associés au délai de perte de contrôle de la consommation (D1)

	Délai de perte de contrôle - moyenne (ET)	p-Value*
Sexe		
Masculin (n=199)	7,7 (7,3)	0,08
Féminin (n=84)	6,1 (7,1)	
Année de naissance		
<1959	8,9 (8,9)	0,02
[1959-1967]	8,7 (8,4)	
[1968-1973]	6,1 (6,2)	
>1973	4,6 (4,5)	
Antécédents familiaux d'alcoolisme		
Oui (n=172)	6,8 (6,9)	0,58
Non (n=89)	7,8 (7,7)	
Age du premier contact avec l'alcool		
≤15 ans (n=135)	7,5 (7,6)	0,94
>15 ans (n=142)	7,1 (6,8)	
Antécédents de traumatismes		
Oui (n=90)	5,8 (6,8)	0,01
Non (n=179)	7,9 (7,3)	
Vie en couple		
Oui (n=165)	7,4 (6,9)	0,14
Non (n=115)	7,0 (7,6)	
Enfants		
Oui (n=200)	7,4 (7,1)	0,23
Non (n=78)	6,7 (7,6)	
Niveau d'études		
inférieur à terminale (n=145)	6,6 (7,1)	0,23
supérieur à terminale (n=136)	7,5 (7,3)	
Période d'inactivité dans les 5 ans		
Oui (n=135)	6,2 (7,1)	0,005
Non (n=140)	8,5 (7,2)	
Revenus		
<1500 euros (n=119)	6,3 (7,0)	0,02
>1500 euros (n=162)	7,9 (7,3)	
Consultation chez le psychiatre		
Oui (n=144)	5,9 (6,8)	<0,001
Non (n=132)	8,5 (7,4)	

* Les p-Values ont été calculées à partir de la comparaison des deux groupes et estimées par le test de wilcoxon.

APPENDICE 7

Facteurs associés au délai de perte de prise de conscience (D2)

	Délai de prise de conscience - moyenne (ET)	p-Value*
Sexe		
Masculin (n=199)	4,3 (5,1)	0,04
Féminin (n=84)	3,2 (5,6)	
Année de naissance		
<1959	4,2 (5,7)	0,02
[1959-1967]	4,8 (7,0)	
[1968-1973]	3,9 (4,6)	
>1973	2,9 (3,6)	
Antécédents familiaux d'alcoolisme		
Oui (n=172)	3,4 (4,7)	0,08
Non (n=89)	5,1 (6,7)	
Age du premier contact avec l'alcool		
≤15 ans (n=135)	3,6 (5,0)	0,94
>15 ans (n=142)	4,4 (5,8)	
Antécédents de traumatismes		
Oui (n=90)	4,0 (5,3)	0,94
Non (n=179)	4,1 (5,8)	
Vie en couple		
Oui (n=165)	3,8 (4,9)	0,94
Non (n=115)	4,3 (5,9)	
Enfants		
Oui (n=200)	4,2 (5,8)	0,91
Non (n=78)	3,6 (4,2)	
Niveau d'études		
inférieur à terminale (n=145)	3,8 (5,3)	0,55
supérieur à terminale (n=136)	4,2 (5,6)	
Période d'inactivité dans les 5 ans		
Oui (n=135)	3,8 (4,5)	0,70
Non (n=140)	4,2 (6,3)	
Revenus		
<1500 euros (n=119)	4,0 (3,9)	0,50
≥1500 euros (n=162)	3,9 (5,8)	
Consultation chez un psychiatre		
Oui (n=144)	4,1 (5,4)	0,39
Non (n=132)	3,0 (5,4)	

* Les p-Values ont été calculées à partir de la comparaison des deux groupes et estimées par le test de wilcoxon.

APPENDICE 8

Questionnaire DETA (acronyme de « Diminuer, Entourage, Trop, Alcool »),

Ce questionnaire est composé de quatre questions (Deux réponses positives à ce questionnaire, ou plus, évoquent une consommation nocive)

-Avez-vous déjà ressenti le besoin de diminuer votre consommation de boissons alcoolisées ?

-Votre entourage vous a-t-il déjà fait des remarques au sujet de votre consommation ?

-Avez-vous déjà eu l'impression que vous buviez trop ?

-Avez-vous déjà eu besoin d'alcool dès le matin pour vous sentir bien ?

Questionnaire AUDIT (« Alcohol Use Disorders Identification Test »)

Auto-questionnaire composé de 10 questions explorant la consommation d'alcool des patients au cours des 12 derniers mois.

QUESTIONS	0	1	2	3	4
1. Combien de boissons contenant de l'alcool consommez-vous ?	Jamais	1 fois par mois ou moins	2 à 4 fois par mois	2 à 3 fois par semaine	4 fois ou plus par semaine
2. Combien de verres contenant de l'alcool consommez-vous un jour typique où vous buvez ?	1 ou 2	3 ou 4	5 ou 6	7 ou 9	10 ou plus
3. Combien de fois vous arrive-t-il de boire 6 verres d'alcool ou plus lors d'une même occasion ?	Jamais	Moins d'1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par semaine	Chaque jour ou presque
4. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous constaté que vous n'étiez plus capable d'arrêter de boire après avoir commencé ?	Jamais	Moins d'1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par semaine	Chaque jour ou presque
5. Au cours de l'année écoulée, combien de fois votre consommation d'alcool vous a-t-elle empêché de faire ce qui était normalement attendu de vous ?	Jamais	Moins d'1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par semaine	Chaque jour ou presque
6. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous dû boire un verre d'alcool dès le matin pour vous remettre d'une soirée bien arrosée ?	Jamais	Moins d'1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par semaine	Chaque jour ou presque
7. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous eu un sentiment de culpabilité ou des remords après avoir bu ?	Jamais	Moins d'1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par semaine	Chaque jour ou presque
8. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous été incapable de vous souvenir ce qui s'était passé la veille parce que vous aviez trop bu ?	Jamais	Moins d'1 fois par mois	1 fois par mois	1 fois par semaine	Chaque jour ou presque
9. Vous êtes-vous blessé(e) ou avez-vous blessé quelqu'un parce que vous aviez bu ?	Non		Oui, mais pas dans les 12 derniers mois		Oui, au cours des 12 derniers mois
10. Est-ce qu'un proche, un médecin ou un autre professionnel de la santé s'est déjà préoccupé de votre consommation d'alcool et vous a conseillé de la diminuer ?	Non		Oui, mais pas dans les 12 derniers mois		Oui, au cours des 12 derniers mois
Score total					

Questionnaire FACE

Questionnaire FACE ⁵

- | | | |
|----|---|---|
| 1- | A quelle fréquence consommez-vous des boissons contenant de l'alcool ? | |
| | Jamais | 0 |
| | Une fois par mois au moins | 1 |
| | Deux à quatre fois par mois | 2 |
| | Deux à quatre fois par semaine | 3 |
| | Quatre fois par semaine ou plus | 4 |
| 2- | Combien de verres standards buvez-vous, les jours où vous buvez de l'alcool ? | |
| | 1 ou 2 | 0 |
| | 3 ou 4 | 1 |
| | 5 ou 6 | 2 |
| | 7 à 9 | 3 |
| | 10 ou plus | 4 |
| 3- | Votre entourage vous a-t-il fait des remarques concernant votre consommation d'alcool ? | |
| | Non | 0 |
| | Oui | 4 |
| 4- | Vous est-il arrivé de consommer de l'alcool le matin pour vous sentir en forme ? | |
| | Non | 0 |
| | Oui | 4 |
| 5- | Vous est-il arrivé de boire et de ne plus vous souvenir le matin de ce que vous avez pu dire ou faire ? | |
| | Non | 0 |
| | Oui | 4 |
| | Score total : | |

ANALYSE DES TRAJECTOIRES DE CONSOMMATION D'ALCOOL CHEZ LES PATIENTS INCLUS DANS L'ESSAI BACLOVILLE

Contexte. En France, 45000 décès seraient attribuables à l'alcool chaque année. Un autre phénomène vient alourdir ce constat : l'alcoolisation des jeunes chez qui l'on observe de nouveaux modes de consommation (« *binge drinking* »), dont les conséquences à long terme sont encore mal connues. A ce jour, aucun traitement n'a pu enrayer ces chiffres. C'est dans ce contexte que l'essai pragmatique Bacloville a été lancé pour évaluer l'efficacité du baclofène dans le traitement de l'alcoolisme.

Objectif. L'objectif de ce travail est de décrire et d'analyser les trajectoires de consommation des patients inclus dans l'essai Bacloville, en étudiant plus particulièrement l'âge de premier contact avec l'alcool, les facteurs qui lui sont associés et les conséquences sur les trajectoires des patients. Un objectif secondaire est d'étudier les délais de perte de contrôle et de prise de conscience d'avoir un problème avec l'alcool chez ces patients.

Méthodes. Analyse de données rétrospectives, obtenues par un questionnaire remis au patient à la visite d'inclusion de l'essai Bacloville. Réalisation d'analyses bivariées puis multivariées pour les variables étudiées.

Résultats. 298 questionnaires (93,1%) ont été récupérés et analysés. L'âge médian des patients était de 47,2 ans (IQR 41-55) et 203 (68,8%) étaient des hommes. L'âge médian du premier contact avec l'alcool était de 16 ans (IQR 14-18) ; une initiation précoce (avant 15 ans) était associée de façon statistiquement significative à l'exposition à des problèmes d'alcool dans la famille (OR 1,85, IC₉₅[1,02-1,43]), à des traumatismes dans l'enfance ou l'adolescence (OR =1,82, IC₉₅[1,01-3,31]), ainsi qu'à l'année de naissance([1968-1973] : OR 2,4 IC₉₅[1,07-5,62]), ≥1974 : OR=4,6 IC₉₅[2,01-10,8]). Les patients expérimentant l'alcool plus tôt (avant 15 ans) expérimentaient également plus tôt une première ivresse (p<0,001), une prise régulière (p<0,001), une perte de contrôle (p<0,001), et une prise de conscience (p<0,001). En revanche, un âge précoce n'était pas associé à des délais de perte de contrôle ou de prise de conscience plus importants (p>0,05). Le délai de prise de conscience était associé de façon significative à l'exposition à des antécédents familiaux (OR 0,38, IC₉₅[0,19-0,76]), à un âge de consommation régulière avant 25 ans (OR 3,07, IC₉₅[1,58-6,19]), ainsi qu'à une consommation sur le lieu de travail (OR 0,45, IC₉₅[0,9-1,18]).

Conclusion. Ce travail a permis de décrire les trajectoires de consommation des patients inclus dans l'essai Bacloville. Des études prospectives sont nécessaires pour affirmer le caractère causal des associations retrouvées mais ce travail exploratoire ouvre des perspectives notamment pour la recherche future de typologies de répondants au baclofène.

DISCIPLINE Médecine générale

MOTS CLEFS : consommation d'alcool, comportement du buveur, âge de survenue, médecine générale

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES (PARIS V)
Faculté de Médecine Paris Descartes
15 rue de l'Ecole de Médecine. 75270 PARIS CEDEX 06